

**Bebilon Pepti Syneo, środek
spożywczy specjalnego
przeznaczenia medycznego,
w postępowaniu dietetycznym
u niemowląt i dzieci
- analiza kliniczna**

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax: +48 12 2636 038

www.inar.pl

Kraków, styczeń 2018

SPIS TREŚCI





Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	6
1. Metodyka	12
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	12
1.2. Pytanie kliniczne.....	13
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	14
1.4. Metody identyfikacji badań.....	17
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	17
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	18
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	19
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	19
1.6. Ocena jakości danych	20
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	20
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	21
1.7. Analiza ilościowa	21
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	21
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	21
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	22
1.8. Metaanaliza statystyczna	22
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	22
1.8.2. Analiza heterogeniczności	22
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	23
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	23
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3. Analiza efektywności klinicznej środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci – analiza główna.....	26
3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna.....	26
3.2. Skuteczność kliniczna	27
3.3. Bezpieczeństwo.....	41
4. Analiza efektywności praktycznej środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci	47
5. Analiza efektywności klinicznej środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego podobnych do Bebilon Pepti Syneo pod kątem zawartości probiotyku B.breve – badania dodatkowe	48
5.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna.....	48
5.2. Skuteczność kliniczna	50
5.3. Bezpieczeństwo.....	71
6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	92
6.1. Cel.....	92
6.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny	92

6.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie etykiety preparatu Bebilon Pepti Syneo.....	92
6.4.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa	92
7.	Wnioski.....	94
7.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej	94
7.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa.....	98
8.	Ograniczenia	99
9.	Dyskusja	101
9.1.	Wyszukiwanie.....	101
9.2.	Wybór komparatora.....	103
9.3.	Wiarygodność zewnętrzna	103
9.4.	Wiarygodność wewnętrzna	105
9.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądaniami	106
10.	Załączniki	107
10.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	107
10.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	107
10.1.	Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna oraz dodatkowe dane.....	110
10.2.	Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	136
10.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	137
10.4.	Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy	138
10.1.	Formularze ekstrakcji danych.....	141
10.1.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	141
10.1.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	142
10.1.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	143
10.1.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	143
10.1.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	144
10.1.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	144
11.	Piśmiennictwo	146
12.	Spis tabel	150
13.	Spis Wykresów.....	152

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	NUTRICIA Polska Sp. z o.o.
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o. Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	STYCZEŃ 2018

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

 	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Opracowanie strategii wyszukiwania• Selekcja badań do analizy• Ekstrakcja danych• Analiza wyników• Synteza jakościowa i ilościowa wyników• Dyskusja i ograniczenia• Ocena wiarygodności badań• Opracowanie dokumentu• Kontrola poprawności danych• Korekta językowa• Dyskusja wyników i wnioski• Poszerzona analiza skuteczności praktycznej• Streszczenie• Wnioski
	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac• Nadzór merytoryczny
	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę NUTRICIA Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AAF	Formuła oparta o aminokwasy (ang. <i>aminoacids formula</i>)	MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ALAT	Aminotransferaza alaninowa	NNT	Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews	NNH	Liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ASAT	Aminotransferaza asparaginianowa	PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
AZS	Atopowe zapalenie skóry	PIQoL-AD	Kwestionariusz do oceny jakości życia w atopowym zapaleniu skóry wypełniany przez rodziców (ang. <i>Parental Quality of Life-Atopic Dermatitis scores</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	PP	Analiza zgodna z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
CMA	Alergia na mleko krowie (ang. <i>cow's milk allergy</i>)	RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
EFSA	Europejska Organizacja ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. <i>European Food Safety Authority</i>)	SCFA	Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. <i>short-chain fatty acids</i>)
eHF	Hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy, (ang. <i>extensively hydrolyzed formula</i>)	scGOS/lcFOS	Krótkołańcuchowe galaktooligosacharydy/ długoołańcuchowe fruktooligosacharydy (ang. <i>short chain galactooligosaccharides/long chain fructooligosaccharides</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)	SCORAD	Skala oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>)
EMM	Szacowana średnia krańcowa (ang. <i>estimated marginal mean</i>)	SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)	SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)	synb	synbiotyki
IgE	Immunoglobulina typu E	URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat</i>)	WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
M:16V	Szczep Bifidobacterium breve		

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo (eHF + synbiotyki) z formułą opartą o hydrolizat białek mleka krowiego znacznego stopnia bez dodatku synbiotyku, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi.

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje wskazanie rejestracyjne. Analizę kliniczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy NUTRICIA Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć jednak na uwadze, iż interwencję ocenianą w niniejszym przeglądzie nie stanowi typowy produkt leczniczy a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Odnaleziono natomiast jedną próbę kliniczną typu *head-to-head* z randomizacją, bezpośrednio porównującą skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji, opartej o hydrolizat białek mleka krowiego (serwatki) o znacznym stopniu hydrolizy +synbiotyki (eHF+synbiotyki), tj. *Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyki i *scGOS/lcFOS-galaktooligosacharydy/fruktooligosacharydy* jako prebiotyki z formułą eHF bez synbiotyku – badanie *SYNBAD (van der Aa 2010, van der Aa 2011, ██████████)* w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

Dodatkowo zidentyfikowano pięć badań, w których zastosowane formuły podobne są do preparatu Bebilon Pepti Syneo. Wspólnym czynnikiem jest zawartość bakterii *Bifidobacterium breve M-16V*. Są to randomizowane próby kliniczne określone w niniejszej analizie, jako: *Burks 2015, NTR3979, Taniuchi 2005* oraz *ATOS i Harvey 2014*. Stanowią one uzupełniające dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów o składzie zbliżonym do interwencji ocenianej w szczególności pod kątem unikalnego czynnika jakim jest szczep *B. breve*.

Nie odnaleziono badań pragmatycznych oceniających efektywność praktyczną stosowania Bebilon Pepti Syneo w porównaniu z interwencją alternatywną (eHF bez synbiotyku), w populacji niemowląt i dzieci, które kwalifikują się do zastosowania postępowania dietetycznego. Nie zidentyfikowano również badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Etykiety produktu. Przeglądnięto również strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji

Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) w celu odalenienia potencjalnych doniesień na temat bezpieczeństwa ocenianego preparatu.

Analiza efektywności klinicznej – analiza główna

W oparciu o oszacowania przeprowadzone na podstawie wyników badania z randomizacją (SYNBAD), o wysokiej wiarygodności, spełniającego predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu stwierdzić należy, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. eHF+synbiotyku w porównaniu do eHF raportowano w przypadku punktów końcowych zakwalifikowanych do następujących grup: 1) Zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD oceniana w populacji pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne AZS) w 12 tygodniowym okresie obserwacji. (większy spadek punktacji SCORAD w tej subpopulacji pacjentów na korzyść ocenianej interwencji (eHF+synbiotyku) notowano również po 4 i 8 tyg. Analiza statystyczna nie wykazała jednak znamienych różnic pomiędzy grupami); 2) Objawy astmopodobne w rocznym okresie obserwacji: częste epizody świszczącego oddechu (≥ 3 epizody po okresie leczenia); świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia; [REDACTED] (w większości pozostałych objawów astmopodobnych, ich występowanie częściej notowano w grupie eHF – nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami); 3) Stosowanie leków przeciwastmatycznych oraz leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów; 4) Ocena immunologiczna: całkowite stężenie IgE w osoczu – podgrupa pacjentów z IgE-ujemnym dla *follow-up* wynoszącym 1 rok, odsetek pacjentów z IgE-dodatnim – przeciwko alergenom sierści kota (okres obserwacji 1 rok); 5) parametry kału: obecność B. breve M-16V w kale w 1. i 12 tyg leczenia, [REDACTED].

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (dla porównania eHF+synbiotyku vs eHF), w analizowanej populacji pacjentów zanotowano w przypadku punktów końcowych z zakresu oceny parametrów kału: [REDACTED].

Analiza wyników następujących grup punktów końcowych z badania SYNBAD: 1) zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD w ocenianych okresach obserwacji, tj. 4, 8, 12 i 52 tyg. (natomiast statystycznie istotny spadek punktacji SCORAD względem wartości baseline zanotowano w obu grupach, po 12 i 52 tyg. obserwacji); 2) [REDACTED]; 3) zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD/populacja pacjentów z IgE-zależną postacią atopowego zapalenia skóry w 4 i 8 tyg. leczenia; 4) [REDACTED]; 5) [REDACTED]; 6) [REDACTED]; 7) całkowite stężenie IgE w osoczu w populacji ogółem (12 tyg.) oraz podgrupie pacjentów IgE-dodatnich (1 rok); 8) [REDACTED]; 9) granulocyty eozynofilowe (12 tyg.); 10) [REDACTED]; 11) [REDACTED]; 12) [REDACTED]; 13) spżycie formuły w czasie trwania badania; 14) [REDACTED].

Przeprowadzona na podstawie danych z randomizowanego badania wysokiej wiarygodności, tj. SYNBAD, ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy eHF z dodatkiem synbiotyku vs eHF na korzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku punktów końcowych: 1) AEs żołądkowo-jelitowe: ≥ 1 epizodów suchych stolców, zaparcia, pieluszkowe zapalenie skóry (w okresie 12 tyg.); 2) [REDACTED].

W przypadku analizy punktu końcowego: konsystencja stolca (w ocenianych okresach obserwacji, tj. tyg. 1-4, 5-8 i 9-12. wnioskuje się, iż stosowanie eHF+synbiotyku w sposób statystycznie istotny gorzej w porównaniu z eHF, normuje konsystencję kału w badanej populacji pacjentów.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów raportowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) zdarzenia niepożądane ogółem (w 12 tyg. okresie obserwacji); 2) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (12 tyg.); 3) [REDACTED].

[REDACTED]; 4) AEs żołądkowo-jelitowe: biegunka, niezbyt żołądka i jelit, [REDACTED] (1 rok); 5) nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego: wzdęcie brzucha oraz wymioty (12 tyg.); 6) [REDACTED]; 7) utrata pacjentów z badania: ogółem oraz z powodu odstępstw od protokołu, braku akceptacji zastosowanego preparatu, przyczyn osobistych i poważnych AEs/alergii na białka mleka krowiego (*follow-up*: 1 rok); 8) częstość wypróżnień/dzień (tygodnie: 1-4, 5-8, 9-12); 9) [REDACTED]; 10) [REDACTED].

Ponadto autorzy głównej próby klinicznej włączonej do niniejszego przeglądu podali, iż podawanie formuły opartej o eHF i mieszaninę synbiotyku (w tym B.brewe) było dobrze tolerowane przez analizowaną populację pacjentów w okresie trwania badania oraz cechowało się dobrym bezpieczeństwem.

Analiza efektywności klinicznej – badania dodatkowe

W oparciu o oszacowania przeprowadzone na podstawie wyników dodatkowych badań z randomizacją, w których stosowano preparaty o podobnym składzie do Bebilon Pepti Syneo (i/lub przeprowadzono na populacji zdrowych pacjentów) wykazano odpowiednio w każdej z analizowanych prób klinicznych: 1) Burks 2015: AAF+synbiotyku wpływa pozytywnie na parametry oceny kału. Jest bezpieczny i dobrze tolerowany u dzieci z alergią na mleko krowie. Podobnie jak AAF, dodanie B. breve do tego typu formuły wspiera rozwój dziecka w zakresie parametrów antropometrycznych w granicach rekomendowanych norm; 2) NTR3979: Stosowanie AAF+kompozycja synbiotyku (z B.brewe) u dzieci z CMA rzutuje na uzyskanie preferowanego balansu pod względem zawartości szczepów bakterii w kale. Stosowanie AAF+synb cechowało się dobrym profilem bezpieczeństwa; 3) Taniuchi 2005: U dzieci z nadwrażliwością na mleko krowie (z AZS) eHF z dodatkiem synbiotyku poprawia skład mikroflory jelit oraz może pozytywnie wpływać na ocenę objawów alergii; 4) Harvey 2014: Preparat AAF z B.brewe promuje procesy wzrastania zgodnie z przyjętymi normami u zdrowych dzieci w sposób podobny do AAF bez synbiotyku. Stosowanie AAF z dodatkiem synbiotyku jest bezpieczne i dobrze tolerowane; 5) ATOS: eHF+synbiotyku wpływa pozytywnie na kompozycję flory bakteryjnej oraz inne parametry oceny kału. Podawanie eHF+synbiotyku podobnie jak eHF wspiera procesy wzrastania zgodnie z zalecanymi normami WHO w populacji dzieci zdrowych. Mieszanina synbiotyku (scGOS / lcFOS / B.brewe) jest bezpieczna pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz oceny parametrów krwi.

Analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań pragmatycznych oceniających efektywność praktyczną stosowania Bebilon Pepti Syneo w porównaniu z adekwatnym komparatorem, wybranym na potrzeby niniejszej analizy, tj. eHF bez dodatku synbiotyku (w tym Bifidobacterium breve), w populacji niemowląt i dzieci, które kwalifikują się do zastosowania postępowania dietetycznego ze względu na stwierdzone zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmową i biegunkę przewlekłą. Nie zidentyfikowano również jednoramiennych badań z zakresu analizy efektywności praktycznej ocenianego preparatu.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Celem przeprowadzonej dla analizowanej interwencji, jaką są środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego – preparaty Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo (eHF + synbiotyku), dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi,

była weryfikacja profilu bezpieczeństwa wg Etykiet produktów oraz informacji udostępnianych na stronach internetowych URPL, EMA i FDA.

Dodatkowych badań, w tym obserwacyjnych, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym, nie zidentyfikowano.

Na etykietach Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo nie zamieszczono informacji na temat zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić w okresie jego stosowania. Należy wspomnieć, iż zgodnie z zapisami na etykietach analizowane preparaty nie są przeznaczone do stosowania pozajelitowego. Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo powinno stosować się pod nadzorem lekarza. Konieczne jest właściwe przygotowanie i przechowywanie tego preparatu przed spożyciem.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo terapii nie zidentyfikowano informacji dotyczących alertów bezpieczeństwa stosowania Bebilon Pepti Syneo oraz innych preparatów dla dzieci, w których zastosowanym probiotykiem jest *Bifidobacterium breve* M-16V. Jedynie na stronie FDA odnaleziono dokument oceniający profil bezpieczeństwa *B. breve* w formułach dla niemowląt, którego wyniki wykazały, iż zamieszczenie *B. breve* w składzie mieszanek żywieniowych dla dzieci jest bezpieczne.

Wnioski

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, których unikalny skład oparty jest o białka serwatki poddane hydrolizie znacznego stopnia, odpowiednio skomponowany zestaw tłuszczów oraz węglowodany, witaminy i minerały, z dodatkiem synbiotyku, tj. opatentowanej przez firmę NUTRICIA kompozycję oligosacharydów GOS/FOS oraz *Bifidobacterium breve* M-16V należący do gatunku bakterii naturalnie występujących w jelitach niemowląt. Preparaty Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, które są w pełni dostosowane do potrzeb żywieniowych niemowląt zostały porównany z formułą eHF bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią niemowlęta i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi.

Zgodnie z informacjami zawartymi na etykietach, Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo jako w pełni hipoalergiczne preparaty mlekozastępczy stanowią kompletną mieszankę składników adekwatną do żywienia niemowląt i dzieci.

Dwie odsony omawianego preparatu, tj. Bebilon Pepti 1 Syneo (zalecany dla niemowląt od urodzenia) oraz Bebilon Pepti 2 Syneo (dla niemowląt powyżej 6. miesiąca życia, dzieci i dorosłych) to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego do postępowania dietetycznego: 1) w alergii na białka mleka krowiego oraz objawach związanych z alergią na białka mleka krowiego, tj.: objawy skórne (AZS, pokrzywka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (kolka, zaburzenia konsystencji stolca), 2) w diecie eliminacyjnej w alergii pokarmowej na gluten, 3) w dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych, 4) w postępowaniu diagnostycznym w alergii na białka pokarmowe, 5) w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: objawy skórne (AZS, pieluszkowe zapalenie skóry), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaburzenia konsystencji stolca), objawy ze strony układu oddechowego (objawy astmopodobne).

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną próbę kliniczną typu *head-to-head* z randomizacją, bezpośrednio porównującą skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji, opartej o hydrolizat białek mleka krowiego (serwatki) o znacznym stopniu hydrolizy + synbiotyku (eHF+synbiotyku), tj. *B. breve* i *scGOS/lcFOS* z formułą eHF bez synbiotyku – badanie SYNBAD w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

Zidentyfikowanych zostało dodatkowo pięć badań, w których zastosowane formuły podobne są do preparatu Bebilon Pepti Syneo. Wspólnym czynnikiem jest zawartość bakterii *Bifidobacterium breve* M-16V (Burks 2015, NTR3979, Taniuchi 2005 oraz ATOS i Harvey 2014).

W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej dla porównania eHF+synbiotyku vs eHF w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w analizowanym wskazaniu, uwzględniono wszystkie okresy obserwacji zaprezentowane w próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy oraz badaniach dodatkowych poszerzających wyniki niniejszej analizy o dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa podawania *B. breve* jako probiotyku

w preparatach dla niemowląt (również eHF nieserwatkowy – jak w badaniu *Taniuchi 2005*, czy AAF - jak w badaniach *Burks 2015*, *NTR3979* i *Harvey 2014* –zdrowe dzieci; w badaniu *ATOS* podawano eHF dzieciom zdrowym).

Głównymi punktami końcowymi z zakresu skuteczności klinicznej podstawowego badania *SYNBAD* były: zmiana liczby punktów w skali SCORAD (całkowita oraz z podziałem na domeny: obszar/zasięg zmian skórnych, natężenie zmian, objawy subiektywne odczuwane przez pacjenta, świąd, bezsenność; zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD/populacja pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne AZS), objawy astmopodobne (m.in. częste epizody świszczącego oddechu), stosowanie leków przeciwastmatycznych, zawartość bakterii w kale (w tym *Bifidobacterium*), jakość życia (oceniana wg kwestionariusza PIQoL-AD) oraz parametry wzrostu.

W badaniach dodatkowych w ramach analizy skuteczności uwzględniono natomiast m.in.: zmianę liczby punktów w skali SCORAD (*Burks 2015*, *NTR3979*), ocenę objawów alergii (*Taniuchi 2005*, *NTR3979*), parametry kału (m.in. mikroflora, w tym zawartość *Bifidobacterii*) (*Burks 2015*, *NTR3979*, *Taniuchi 2005*, *ATOS*), ocenę konsystencji i koloru stolca (*Harvey 2014*), wystąpienie kolki, wzdęć, wymiotów (*Harvey 2014*) oraz parametry wzrostu (*Burks 2015*, *Harvey 2014*, *ATOS*, *NTR3979*).

Wpływ podawania eHF z dodatkiem synbiotyku w porównaniu do eHF we wnioskowanej populacji pacjentów na profil bezpieczeństwa analizowano w badaniu *SYNBAD* na podstawie: utraty pacjentów z badania, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz AEs związanych z podawanym preparatem, poważnych zdarzeń niepożądanych, AEs w obrębie układu oddechowego, AEs żołądkowo-jelitowych oraz nasilenia AEs w obrębie układu pokarmowego (w tym pieluszkowe zapalenie skóry i skurcz jelit), innych infekcji, konieczności zastosowania dodatkowych leków oraz na podstawie parametrów krwi.

W badaniach ujętych w niniejszej analizie jako dodatkowe, tj. oceniające stosowanie eHF+synbiotyku vs eHF lub AAF+synbiotyku vs AAF, w populacji pacjentów z alergią/nadwrażliwością na mleko krowie lub u zdrowych dzieci, profil bezpieczeństwa analizowano w oparciu o następujące punkty końcowe: utrata pacjentów z badania (*Burks 2015*, *NTR3979*, *Harvey 2014* i *ATOS*), zdarzenia niepożądane ogółem (*Burks 2015*, *NTR3979*, *Harvey 2014*, *ATOS*) oraz w podziale na łagodne/umiarkowane/ciężkie (*Burks 2015*, *NTR3979*) lub związane/niezwiązane z podawaniem preparatu (*Harvey 2014*), objawy żołądkowo-jelitowe (*Burks 2015*, *NTR3979*, *Harvey 2014*, *ATOS*), zaburzenia w obrębie skóry (*Burks 2015*, *NTR3979*), zaburzenia w obrębie układu oddechowego (*Burks 2015*, *NTR3979*), konieczność stosowania leków (*Burks 2015*, *NTR3979*), spożycie formuły (*Burks 2015*, *NTR3979*, *Harvey 2014*, *ATOS*), konsystencja i kolor stolca (*Burks 2015*, *ATOS*).

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami (w głównym badaniu *SYNBAD*) na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. eHF+synbiotyku w porównaniu do eHF raportowano w ocenie następujących grup punktów końcowych ocenianych w uwzględnianej populacji pacjentów: zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD oceniana w populacji pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne AZS) 2) objawy astmopodobne, stosowanie leków przeciwastmatycznych oraz leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów, ocena immunologiczna i parametry kału.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (dla porównania eHF+synbiotyku vs eHF), w analizowanej populacji pacjentów zanotowano w przypadku punktów końcowych z zakresu oceny parametrów kału.

Przeprowadzona, na podstawie danych zaczerpniętych z randomizowanego badania *SYNBAD*, ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy eHF z dodatkiem synbiotyku vs eHF na korzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku punktów końcowych: AEs żołądkowo-jelitowe i [REDACTED].

W przypadku analizy punktu końcowego: konsystencja stolca wnioskuje się, iż stosowanie eHF+synbiotyku w sposób statystycznie istotny gorzej w porównaniu z eHF, normuje konsystencję kału w badanej populacji pacjentów.

Ponadto w głównej próbie klinicznej włączonej do niniejszego przeglądu zanotowano, iż podawanie formuły opartej o eHF i mieszaninę synbiotyku (w tym *B. breve*) było dobrze tolerowane przez analizowaną populację pacjentów w okresie trwania badania i cechowało się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Natomiast w oparciu o wyniki badań dodatkowych włączonych do niniejszej analizy należy wnioskować o tym, iż AAF+synbiotyku (w tym *B. breve*) wpływa pozytywnie na parametry oceny kału (w tym skład flory bakteryjnej jelit). Jest bezpieczny i dobrze tolerowany u dzieci z alergią na mleko krowie. Podobnie jak AAF, dodanie *B. breve* do tego typu formuły wspiera rozwój dziecka w zakresie parametrów antropometrycznych w granicach rekomendowanych norm. U dzieci z nadwrażliwością na mleko krowie (z AZS) eHF z dodatkiem synbiotyku poprawia skład mikroflory jelit oraz może pozytywnie wpływać na ocenę objawów alergii. U dzieci zdrowych podawanie preparatu eHF+synbiotyku oraz AAF z *B. breve* promuje procesy wzrastania zgodnie z przyjętymi normami WHO u zdrowych dzieci w sposób podobny do eHF lub AAF bez synbiotyku. Postępowani dietetyczne z udziałem eHF+synbiotyku wpływa pozytywnie na kompozycję flory bakteryjnej oraz inne parametry

oceny kału. Mieszanina synbiotyku (scGOS / lcFOS / B.breve) jest bezpieczna pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz oceny parametrów krwi.

Mając na uwadze wyniki głównego badania SYNBAD, które cechowało się wysoką wiarygodnością, należy wnioskować, iż podawanie preparatu Bebilon Pepti Syneo przyczynia się do poprawy w zakresie objawów AZS ogółem (SCORAD) w populacji IgE-zależnych pacjentów (w populacji ogólnej zanotowano istotną pozytywną zmianę względem wartości wyjściowych w ocenie nasilenia AZS). Pozytywny efekt podawania eHF+synbiotyku (w tym b.breve M-16V) raportowano także został w ocenie objawów astmopodobnych alergii. Ponadto preparat z synbiotykiem miał pozytywny wpływ na skład mikrobiologiczny jelit (przywrócenie homeostazy mikroflory jelitowej) oraz aktywność metaboliczną. W obu grupach (eHF+synbiotyku oraz eHF) zanotowana została poprawa w ocenie jakości życia względem wartości wyjściowych.

Niezmiernie ważne są także doniesienia z badania SYNBAD, wskazujące na fakt, iż stosowanie eHF z dodatkiem synbiotyku (w tym B.breve jako probiotyku) charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i było dobrze tolerowane.

Podsumowując, **postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci, które kwalifikują się do objęcia terapią przy użyciu hipoaergicznego mieszanki o unikalnym składzie w postaci preparatu Bebilon Pepti 1 Syneo oraz Bebilon Pepti 2 Syneo z powodu zespołów wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowych i biegunek przewlekłych, cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z formułą bez zawartości synbiotyku (B.breve), która stanowi obecną praktykę, stosowaną najczęściej w analizowanej populacji pacjentów, w zakresie istotnych efektów zdrowotnych mających niewątpliwie znaczenie w ocenie efektywności podawania omawianych mieszanek, w szczególności wynikających ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej.**

Stosowanie preparatów z linii Bebilon Pepti Syneo we wnioskowanej populacji jest dobrze tolerowane. Mając na uwadze stan pacjentów kwalifikujących się do terapii z udziałem eHF+synbiotyku profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest bardzo dobry.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż obecne dostępne opcje terapeutyczne, w postaci formuł niezawierających szczepów bakterii Bifidobacterium breve wraz z prebiotykiem GOS/FOS, nie spełniają w pełni oczekiwań w nich pokładanych, w postaci oczekiwanej znaczącej poprawy zdrowia niemowląt i dzieci objętych taką terapią. Wnioskuje się zatem, iż poprawa efektywności postępowania dietetycznego, poprzez cenne uzupełnienie zakresu dostępnych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego o innowacyjne preparaty Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, przyczyni się do zmniejszenia problemów związanych ograniczonym dostępem do terapii stosowanych w zespołach wrodzonych defektów metabolicznych, alergiach pokarmowych i biegunkach przewlekłych oraz co jest niemniej ważne, będzie rzutowało na kondycję zdrowotną pacjentów także w późniejszym życiu.

Reasumując, wprowadzenie refundacji ze środków publicznych dla preparatów Bebilon Pepti 1 Syneo oraz Bebilon Pepti 2 Syneo w rozważanym wskazaniu klinicznym przyczyni się do poprawy stanu zdrowia pacjentów. Dodatkowo, co należy podkreślić, może pozytywnie rzutować na jakość życia nie tylko małych pacjentów objętych leczeniem, ale także ich rodziców i opiekunów, mając na uwadze zarówno przyspieszenie progresu terapeutycznego, ale również przyczyniając się do obniżenia aktualnie ponoszonych wydatków.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych/środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [6];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych (IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR)).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [14].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wyłączenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [4];
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo (hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy, eHF – ang. *extensively hydrolyzed formula* + synbiotyki, tj. *Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyk i *scGOS/lcFOS-galaktooligosacharydy/fruktooligosacharydy* (ang. *short chain galactooligosaccharides/long chain fructooligosaccharides*) jako prebiotyk)) z formułą eHF bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym w populacji niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy NUTRICIA Polska Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
Interwencja	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego – preparaty Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo (hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy, eHF – ang. <i>extensively hydrolyzed formula</i> + synbiotyki, tj. <i>Bifidobacterium breve M-16V</i> jako probiotyk i <i>scGOS/lcFOS- galaktooligosacharydy /fruktooligosacharydy</i> (ang. <i>short chain galactooligosaccharides /long chain fructooligosaccharides</i>) jako prebiotyki)	Odmienne skład, inny schemat podawania – wykluczenie z analizy głównej; włączone jako dane uzupełniające
Komparatory	Hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy (eHF) bez synbiotyku	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia – wykluczone z analizy głównej; włączone jako dane uzupełniające
Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD ogółem oraz w podziale na domeny (część A – obszar/zasięg zmian skórnych, część B – natężenie zmian, część C – objawy subiektywnie odczuwane przez pacjenta oraz świąd i bezsenność; ➤ Zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD w populacji pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależna postać atopowego zapalenia skóry); ➤ Jakość życia oceniana przez rodziców z AZS (Parental Quality of Life-AD scores, PIQoL-AD); ➤ Objawy astmopodobne: częste epizody świszczącego oddechu (≥3 epizody po okresie leczenia); świszczący oddech niezależnie przeziębienia; świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia, skrócony oddech, świszczący oddech, głośny/grzechoczący oddech, skrócony oddech (w dowolnym czasie), świszczący oddech (w dowolnym czasie), świszczący lub skrócony oddech (w dowolnym czasie), świszczący oddech bez infekcji (w dowolnym czasie), głośny/grzechoczący oddech (w dowolnym czasie); 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię zastosowanej terapii.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Stosowanie leków przeciwastmatycznych, leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów; ➤ Zastosowanie kortykosteroidów miejscowych, częstość stosowania leków sterydowych miejscowo, klasa zastosowanych miejscowych leków sterydowych; ➤ Całkowite stężenie IgE w osoczu (populacja ogółem, podgrupa pacjentów z IgE-dodatnim, podgrupa pacjentów z IgE-ujemnym); Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim - sierść kota, Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko psom, Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko roztoczom kurzu domowego; Całkowita ilość przeciwciał IgE (przeciwko roztoczom kurzu domowego, sierści kota, mleku krowiemu, orzeszkom ziemnym i jajkom); ➤ Stężenie IL-5 we krwi (populacja ogółem, pacjenci z IgE-zależnym AZS); ➤ Granulocyty eozynofilowe; ➤ Obecność B. breve M-16V w kale; Odsetek próbek stolca z obecnością B.breve; ➤ Odsetek Bifidobacteria, Odsetek Clostridium lituseburense/Clostridium histolyticum, Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides, Odsetek lactobacilli/enterococci, Odsetek E. coli, Bacteroides/Prevotella w kale; ➤ pH stolca; ➤ Stężenie L-mleczanu w stolcu; Stężenie D-mleczanu w stolcu; ➤ Stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale (SCFA); ➤ Spożycie formuły, ml/dzień; ➤ Parametry wzrostu (Z-score dla masy ciała, Z score dla długości ciała (wysokości), obwód głowy); ➤ Przeżycie; 	
	<p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Zdarzenia niepożądane (ogółem, poważne, związane z leczeniem); ➤ Utrata pacjentów z badania (ogółem i w podziale na przyczyny); ➤ AEs w obrębie układu oddechowego; ➤ AEs żołądkowo-jelitowe (biegunka, zaparcie, ≥ 1 epizodów suchych stolców, nieżyt żołądka i jelit zakażenia przewodu pokarmowego, refluks, pieluszkowe zapalenie skóry); ➤ Nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego (pieluszkowe zapalenie skóry, skurcze jelit, wzdęcie brzucha (bębniaca), wymioty); 	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Częstość wypróżniania/dzień, konsystencja i kolor stolca; ➤ Inne infekcje i objawy; ➤ Parametry krwi w ocenie bezpieczeństwa (ALAT, ASAT, mocznik, kreatynina, albumina); ➤ Zastosowane leki (jakikolwiek, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, leki stosowane w chorobach układu oddechowego, kortykosteroidy, inne leki, itp). 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania z randomizacją ➤ Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Krótki okres leczenia (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z krótkim okresem leczenia); ➤ Badania wtórne; ➤ Badania bez randomizacji; ➤ Badania przedkliniczne.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania opublikowane; ➤ Publikacja pełnotekstowa a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne; ➤ Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania nieopublikowane; ➤ Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe.

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone (w przypadku ich zidentyfikowania) dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Analiza efektywności praktycznej – badanie typu *real-life experience*;
- Analiza efektywności klinicznej – dodatkowe badania dla preparatów o podobnym składzie do Bebilon Pepti Syneo (obecność *B. breve*) jako uzupełnienie doniesień o skuteczności i bezpieczeństwie tego typu formuł;
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg Etykiety produktu;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - opublikowane badania obserwacyjne – wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo w analizowanej populacji pacjentów.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database* (dodatkowo).

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 6-7 czerwca 2017r. i zaktualizowano je 12 grudnia 2017r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy w razie potrzeby uzgadniali wspólne stanowisko (██████). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 6 czerwca 2017r. i zaktualizowano je 12 grudnia 2017r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez

2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (██████). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia opublikowane w języku angielskim lub polskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych językach).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [4].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu*.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych wpisano słowa kluczowe: *Bifidobacterium breve*. W przypadku bazy *Clinicaltrials.gov*, w celu zawężenia liczby rekordów zastosowano filtr na populację pediatryczną.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio, 11 i 3 rekordy.

Żadne z odnalezionych prób klinicznych nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu.

Szczegółowe informacje zamieszczono w załączniku Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawki, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku 10.1.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [6]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [6, 16, 17, 18]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [6, 16]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [19].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [6], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [6].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference*; *difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [6]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [6] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I² [6]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej

liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodologicznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [6]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [6].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważać należy sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [6]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- *NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (ang. Center for Reviews and Dissemination);*
- *AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality),*

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 6-7 czerwca 2017r., a zaktualizowano je 12 grudnia 2017r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA MEDYCZNEGO BEBILON PEPTI SYNEO W POSTĘPOWANIU DIETETYCZNYM U NIEMOWLĄT I DZIECI – ANALIZA GŁÓWNA

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowaną, opublikowaną próbę kliniczną (podtyp II A), porównującą efektywność kliniczną stosowania hydrolizatu białek mleka krowiego (serwatki) o znacznym stopniu hydrolizy, (eHF – ang. *extensively hydrolyzed formula*) + synbiotyku, tj. *Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyka i scGOS/lcFOS- galaktooligosacharydy/fruktooligosacharydy (ang. *short chain galactooligosaccharides/long chain fructooligosaccharides*) jako prebiotyku z formułą eHF bez synbiotyku – badanie SYNBAD (van der Aa 2010 [1], van der Aa 2011 [2], ██████████) w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

Dodatkowo odnaleziono pięć badań, w których zastosowane formuły różnią się od przyjętej w Bebilon Pepti Syneo. Wspólnym czynnikiem była zawartość bakterii *Bifidobacterium breve M-16V*. Potraktowano je jako dane uzupełniające. Badania te szczegółowo omówiono w rozdziale: Analiza efektywności klinicznej środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego podobnych do Bebilon Pepti Syneo pod kątem zawartości probiotyku B.breve.

3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej dotyczy przypadków, w których w ramach analizowanego problemu decyzyjnego włączono kilka badań, kwalifikujących się bądź nie do metaanalizy. W związku z faktem, iż w niniejszej części analizy uwzględniono tylko jedno badanie (SYNBAD) analiza heterogeniczności nie zostanie przeprowadzona.

3.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania formuły zawierającej hydrolyzát białek mleka krowiego (serwatki) o znacznym stopniu hydrolyzy + synbiotyku, tj. *Bifidobacterium breve M-16V* i *scGOS/lcFOS*, z formułą eHF bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci uwzględniono 1 randomizowaną próbę kliniczną, a mianowicie badanie SYNBAD (van der Aa 2010, van der Aa 2011, ██████████).

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności eHF+synbiotyku w analizowanym wskazaniu.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania eHF+synbiotyku vs eHF (SYNBAD - van der Aa 2010, van der Aa 2011, ██████████)

Punkt końcowy/populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	EMM ^a (SE)	MD (95% CI)*	Wartość p*
Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD	SYNBAD	eHF+synb	42	4 tyg.	-4,4 (1,5)	-0,20 (-4,36; 3,96)	0,93
		eHF	43		-4,2 (1,5)		
		eHF+synb	42	8 tyg.	-11,5 (1,6)	-1,90 (-6,34; 2,54)	0,40
		eHF	43		-9,6 (1,6)		
		eHF+synb	42	12 tyg.	-12,7 (1,6) ^{^^}	1,8 (-2,50; 6,10)	0,41
		eHF	43		-14,5 (1,5) ^{^^}		
		eHF+synb	45 ^{**}	52 tyg.	35,8 (1,6) ^{**}	Różnica zmian względem baseline	0,359
		36 ^{**}	17,4 (1,4) ^{**}				
eHF	44 ^{**}	39 ^{**}	34,7 (1,9) ^{**}	2,20 (-2,50; 6,90)			
			14,1 (1,2) ^{**}				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD / populacja pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne AZS)	SYNBAD	eHF+synb	24	4 tyg.	-5,2 (2,1)	-1,70 (-7,67; 4,26)	0,58
		eHF	24		-3,5 (2,2)		
		eHF+synb	24	8 tyg.	-13,7 (2,2)	-4,40 (-10,64; 1,84)	0,17
		eHF	24		-9,3 (2,3)		
		eHF+synb	24	12 tyg.	-18,1 (1,6)	-4,60 (-9,04; -0,17)	0,94
		eHF	24		-13,5 (1,6)		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Punkt końcowy/populacja		Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Objawy astmo-podobne	Częste epizody świszczącego oddechu (≥3 epizody po okresie leczenia)	SYNBAD	eHF+synb	36	1 rok	5 (13,9)	0,31 (0,10; 0,99)	5 (3; 68)	0,048
			eHF	38		13 (34,2)			
	Świszczący oddech niezależnie przeziębienia	SYNBAD	eHF+synb	36	1 rok	1 (2,8)	0,13 (0,02; 1,12)	nd	0,063
			eHF	39		7 (17,9)			
	Świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia	SYNBAD	eHF+synb	36	1 rok	1 (2,8)	0,06 (0,01; 0,53)	4 (3; 8)	0,01
			eHF	39		12 (30,8)			

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Średnia (SEM)	MD (95% CI)*		Wartość p	
						Z badania Difference (ARR) (95% CI) %	Z badania Obliczone RD (95% CI)		
Stosowanie leków przeciwastmatycznych	eHF+synb	36	5 (13,9)	1 rok	13 (33,3)	Z badania Difference (ARR) (95% CI) %	-19,4 (-38,1; -0,8)	nd	Z badania 0,049
	eHF	39	13 (33,3)			Obliczone	0,32 (0,10; 1,025)	nd	Obliczone 0,055
						RD (95% CI)	-0,19 (-0,38; -0,01)	6 (3;121)	0,041
Leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów	eHF+synb	36	2 (5,6)	1 rok	10 (25,6)	0,17 (0,04; 0,84)	5 (3; 23)	0,03	
	eHF	39	10 (25,6)						
Zastosowanie kortykosteroidów miejscowych (w 12-tym tygodniu leczenia)	eHF+synb	41	22 (53,7)	12 tyg.	24 (57,1)	0,87 (0,37; 2,07)	nd	0,75	
	eHF	42	24 (57,1)						

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	EMM (SEM)	MD (95% CI)*	Wartość p*	
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Mediana (zakres)	MD (95% CI)	Wartość p	
Całkowite stężenie IgE w osoczu (kU/L)	Populacja ogółem	van der Aa 2010	eHF+synb	40**	12 tyg.	11,0 (2,3; 234)**	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,42
				37 [#]		19,5 (2,2; 391) ^{#A}		
			eHF	40**		18,0 (2,8; 631)**		
			39 [#]		32,2 (2,0; 617) ^{#A}			

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Średnia (SE)	MD (95% CI)*	Wartość p*	
	<i>van der Aa 2011</i>	eHF+synb	26	1 rok	5,0 (-14,5; 437)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,77	
		eHF	32		10,6 (-118; 1521)			
		Podgrupa pacjentów z IgE-dodatnim	eHF+synb	15	1 rok	26,7 (-14,5; 437)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,70
		eHF	18	13,1 (-118; 1521)				
	Podgrupa pacjentów z IgE-ujemnym	eHF+synb	11	1 rok	3,0 (-0,75; 60,9)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,04	
	eHF	14	10,6 (-6,84; 155)					
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim - sierść kota	<i>van der Aa 2011</i>	eHF+synb	29	1 rok	2** (6,9)	0,17 (0,03; 0,86)	5 (3; 20)	0,03
	eHF	33	10** (30,3)					
Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko psom	<i>van der Aa 2011</i>	eHF+synb	20	1 rok	Dane z wykresu 3** (15,1)	1,02 (0,20; 5,14)	nd	0,99
	eHF	33	10** (30,3)					

		eHF	27		Dane z wykresu 4** (14,9)				
Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwciałem przeciwko roztozom kurzu domowego	van der Aa 2011	eHF+synb	29		3** (10,3)	0,65 (0,14; 2,98)	nd	0,58	
		eHF	33		5** (15,2)				
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Mediana (zakres)	MD (95% CI)		Wartość p	
Granulocyty eozynofilowe (x10 ⁶ /L)	SYNBAD	eHF+synb	39**	12 tyg.	610 (50; 5570)**	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń		0,95	
			36*		440 (50; 4100)*				
		eHF	41**		630 (60; 4980)**				
			38*		475 (20; 2050)*				
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	
B. breve M-16V w kale	SYNBAD	eHF+synb	30	1 tydz.	12 (40)	5,33 (1,31; 21,74)	4 (2; 13)	0,02	
			27		3 (11,1)				
		eHF	34	12 tyg.	9 (26,5)	10,80 (1,28; 91,16)	5 (3; 14)	0,03	
			31		1 (3,2)				
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja		Okres obserw.	%, mediana (zakres)	OR (95% CI)		Wartość p	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
			██████████		██████████				
		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
			██████████		██████████				
		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
			██████████		██████████				

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

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N próbek	Okres obserwacji	n (%) +B.breve	OR (95% CI)	Wartość p
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Mediana (zakres)	MD (95% CI)	Wartość p
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
Spożycie formuły, ml/dzień	SYNBAD	eHF+synb	45	52 tyg	778 (135)	18,00 (-40,60; 76,60)	0,55
		eHF	44		760 (148)		

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserw.	Baseline, średnia (SEM)	Po 12 tyg., średnia (SEM)	MD (95% CI)*	Wartość p*
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; &estimated marginal mean ^statystycznie istotny wzrost w czasie trwania badania (p=0,001); ^^statystycznie istotny spadek liczby punktów skali SCORAD w okresie leczenia (p<0,001) **baseline; *12-ty tydzień; **52-ty tydzień; NS - brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dane z publikacji; ***dane odczytane z wykresu; ^^^istotne statystycznie obniżenie stężenia w każdej z grup względem wartości wyjściowych (eHF+synbiotyki → 0,009; eHF → 0,018).

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z odnalezionego badania z randomizacją (SYNBAD) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. eHF+synbiotyku w porównaniu do eHF, w ocenie następujących punktów końcowych analizowanych w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci:

- 1) Zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD oceniana w populacji pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne AZS) w 12 tygodniowym okresie obserwacji. Większy spadek punktacji SCORAD w tej subpopulacji pacjentów na korzyść ocenianej interwencji (eHF+synbiotyku) notowano również po 4 i 8 tyg. Analiza statystyczna nie wykazała jednak znamienych różnic pomiędzy grupami.
- 2) Objawy astmopodobne w rocznym okresie obserwacji:
 - a) Częste epizody świszczącego oddechu (≥ 3 epizody po okresie leczenia);
 - b) Świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia;
[REDAKTOWANE]
 - d) [REDAKTOWANE];W większości pozostałych objawów astmopodobnych, ich występowanie częściej notowano w grupie eHF. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami.
- 3) Stosowanie leków przeciwastmatycznych;
- 4) Leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów;
- 5) Całkowite stężenie IgE w osoczu – podgrupa pacjentów z IgE-ujemnym dla *follow-up* wynoszącym 1 rok;
- 6) Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim – przeciwko alergenom sierści kota (okres obserwacji 1 rok);
- 7) Obecność B. breve M-16V w kale w 1. i 12 tyg leczenia;
- 8) [REDAKTOWANE];
- 9) [REDAKTOWANE];
[REDAKTOWANE]
- 11) [REDAKTOWANE].

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (dla porównania eHF+synbiotyku vs eHF), w analizowanej populacji pacjentów zanotowano w przypadku punktów końcowych: [REDAKTOWANE]

Analiza wyników uwzględnionych punktów końcowych, wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą (eHF+synbiotyku) a komparatorem (eHF) w przypadku następujących grup punktów końcowych: 1) zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD w ocenianych okresach obserwacji, tj. 4, 8, 12 i 52 tyg. (natomiast statystycznie istotny spadek punktacji SCORAD względem wartości *baseline* zanotowano w obu grupach, po 12 i 52 tyg. obserwacji); 2) [REDAKTOWANE]; 3) zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD/populacja pacjentów z IgE-zależną postacią atopowego zapalenia skóry w 4 i 8 tyg. leczenia; 4) [REDAKTOWANE]

5) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]; 6) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]; 7) całkowite stężenie IgE w osoczu w populacji ogółem (12 tyg.) oraz podgrupie pacjentów IgE-dodatnich (1 rok); 8) [REDACTED]
[REDACTED] oraz odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko psom i roztoczom kurzu domowego (1 rok); 9) granulocyty eozynofilowe (12 tyg.); 10) [REDACTED]
[REDACTED] 11) [REDACTED]
[REDACTED]; 12) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] 13) spożycie formuły w czasie trwania badania; 14) [REDACTED].

3.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania formuły zawierającej hydrolizat białek mleka krowiego (serwatki) o znacznym stopniu hydrolizy + synbiotyki, tj. *Bifidobacterium breve M-16V* i *scGOS/lcFOS*, z formułą eHF bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci uwzględniono 1 randomizowaną próbę kliniczną, a mianowicie badanie SYNBAD (van der Aa 2010, van der Aa 2011, ██████████).

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania eHF+synbiotyki w analizowanym wskazaniu.

Tabela 3. Ocena bezpieczeństwa dla porównania eHF+synbiotyki vs eHF (SYNBAD - van der Aa 2010, van der Aa 2011, ██████████)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
Zdarzenia niepożądane ogółem	SYNBAD	eHF+synb	12 tyg.	45	41* (91,1)	1,94 (0,53; 7,16)	nd	0,32	
		eHF		44	37* (84,1)				
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	SYNBAD	eHF+synb	12 tyg.	45	0 (0)	Nie przeprowadzono obliczeń	nd	Brak różnic pomiędzy grupami	
		eHF		44	0 (0)				
Poważne zdarzenia niepożądane	SYNBAD	eHF+synb	12 tyg.	45	2 (4,4)*	Peto 7,39 (0,46; 120,11)	nd	0,16	
		eHF		44	0 (0)				
██████████	SYNBAD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
██████████		██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
██████████		██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*	
AEs żołądkowo-jelitowe	Biegunka	eHF+sybn	12 tyg.	45	17 (37,8)	1,62 (0,66; 3,97)	nd	0,29
		eHF		44	12 (27,3)			
	≥1 epizodów suchych stolców	eHF+sybn		45	10 (22,2)	0,20 (0,08; 0,50)	3 (2; 6)	<0,001
		eHF		44	26 (59,1)			
	Zaparcie	eHF+sybn		45	0 (0)	Peto 0,12 (0,02; 0,61)	8 (5; 38)	0,01
		eHF		44	6 (14,0)			
	Nieżyt żołądka i jelit	eHF+sybn		45	6 (13,3)	3,23 (0,62; 16,97)	nd	0,17
		eHF		44	2 (4,5)			
	Pieluszkowe zapalenie skóry (ang. <i>diaper dermatitis</i>)	eHF+sybn		45	27 (60)	0,24 (0,08; 0,68)	4 (3; 12)	0,007
		eHF		44	38 (86,4)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Utrata pacjentów z badania	SYNBAD	eHF+sybn	1 rok	46	6 (13)	3,15 (0,60; 16,53)	nd	0,175
		eHF		44	2 (4,5)			
		eHF+sybn		46	1 (2,2)*	0,96 (0,06; 15,76)	nd	0,98
		eHF		44	1 (2,3)*			
		eHF+sybn		46	1 (2,2)*	0,96 (0,06; 15,76)	nd	0,98
		eHF		44	1 (2,3)*			
		eHF+sybn		46	3 (6,5)*	Peto	nd	0,09
		eHF		44	0 (0)	7,40 (0,75; 73,05)		
eHF+sybn	46	1 (2,2)*	Peto	nd	0,33			
eHF	44	0 (0)	7,08 (0,14; 356,91)					
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Mediana (zakres)	MD (95% CI)*	Wartość p	
Częstość wypróżniania/dzień	SYNBAD	eHF+sybn	tyg. 1-4	45	1,36 (0,50; 3,61)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,69	
		eHF		44	1,29 (0,29; 3,54)			
		eHF+sybn	tyg. 5-8	45	1,27 (0,50; 3,46)			
		eHF		44	1,54 (0,39; 3,89)			

	eHF+synb	tyg. 9-12	45	1,39 (0,57; 3,43)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,68	
	eHF		44	1,52 (0,30; 3,24)			
Konsystencja stolca**	eHF+synb	tyg. 1-4	45	2,00 (1,00; 4,35)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,002	
	eHF		44	2,57 (1,30; 4,63)			
	eHF+synb	tyg. 5-8	45	2,26 (1,00; 4,05)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,02	
	eHF		44	2,69 (1,26; 3,25)			
	SYNBAD	eHF+synb	tyg. 9-12	45	2,48 (1,28; 4,09)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,05
		eHF		44	2,85 (1,90; 3,77)		
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
		eHF		44	30 (68,2)			

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **1=wodnista, 2=konsystencja budyniu, 3=miękka, 4=sucha, 5=sucha i twarda;

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy porównywanymi grupami (eHF+synb vs eHF) na korzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku następujących punktów końcowych:

1) AEs żołądkowo-jelitowe: ≥ 1 epizodów suchych stolców, zaparcia, pieluszkowe zapalenie skóry (w okresie 12 tyg.);

2) [REDACTED].

W przypadku analizy punktu końcowego: konsystencja stolca (w ocenianych okresach obserwacji, tj. tyg. 1-4, 5-8 i 9-12. Wnioskuje się, iż stosowanie eHF+synbiotyk w sposób statystycznie istotny gorzej w porównaniu z eHF, normuje konsystencję kału w badanej populacji pacjentów.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) zdarzenia niepożądane ogółem (w 12 tyg. okresie obserwacji); 2) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (12 tyg.); 3) [REDACTED]

[REDACTED] (1 rok); 4) AEs żołądkowo-jelitowe: biegunka, nieżyt żołądka i jelit, [REDACTED] (1 rok); 5) nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego: wzdęcie brzucha oraz wymioty (12 tyg.); 6) [REDACTED]; 7) utrata pacjentów z badania: ogółem oraz z powodu odstępstw od protokołu, braku akceptacji zastosowanego preparatu, przyczyn osobistych i poważnych AEs/alergii na białka mleka krowiego (*follow-up*: 1 rok); 8) częstość wypróżnień/dzień (tygodnie: 1-4, 5-8, 9-12); 9) [REDACTED]

[REDACTED] 10) [REDACTED]

Dodatkowymi informacjami, które raportowano w próbie klinicznej SYNBAD, były dane o tym, iż podawanie formuły opartej o eHF i mieszaninę synbiotyku (w tym B.breve) było bezpieczne i dobrze tolerowane przez analizowaną populację pacjentów w okresie trwania badania.

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA MEDYCZNEGO BEBILON PEPTI SYNEO W POSTĘPOWANIU DIETETYCZNYM U NIEMOWLĄT I DZIECI

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań pragmatycznych oceniających efektywność praktyczną stosowania Bebilon Pepti Syneo w porównaniu z adekwatnym komparatorem, wybranym na potrzeby niniejszej analizy, tj. eHF bez synbiotyku, w populacji niemowląt i dzieci, które kwalifikują się do zastosowania postępowania dietetycznego ze względu na zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmową i biegunki przewlekłe.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ŚRODKÓW SPOŻYWCZYCH SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA MEDYCZNEGO PODOBNYCH DO BEBILON PEPTI SYNEO POD KĄTEM ZAWARTOŚCI PROBIOTYKU B.BREVE – BADANIA DODATKOWE

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dodatkowe pięć badań, oceniające efektywność stosowania preparatów zbliżonych do ocenianej interwencji pod kątem zawartości probiotyku *Bifidobacterium breve* M-16V, a mianowicie: badanie NCT00664768 (Burks 2015 [4], Harvey 2017 [5]), NTR3979 (Candy 2017 [6], dane ze strony internetowej holenderskiego rejestru badań klinicznych <http://www.trialregister.nl/> [7]), Taniuchi 2005 [8] oraz ATOS (Abrahamse-Berkeveld 2016 [10], [redacted]) i Harvey 2014 [9].

5.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Wszystkie dodatkowe badania włączone w ramach niniejszego przeglądu, tj. Burks 2015, NTR3979, Taniuchi 2005 oraz ATOS i Harvey 2014 zaprojektowano, jako badania randomizowane. We wszystkich analizowanych próbach klinicznych z wyjątkiem badania Taniuchi 2005 zastosowano podwójnie zaślepienie, przy czym jedynie w badaniach ATOS i NTR3979 wskazano opis metodyki maskowania otrzymanej interwencji. Większość uwzględnionych prób klinicznych była eksperymentami wieloośrodkowymi. Jedynie w przypadku badania Taniuchi 2005 nie podano informacji na ten temat. Zarówno w badaniu ATOS jak i NTR3979 podano informację na temat sposobu alokowania pacjentów do grup, tj. zastosowano randomizację blokową (ATOS, NTR3979) ze stratyfikacją względem ośrodka i alergii w historii rodziny (ATOS). W analizowanych próbach klinicznych nie określono hipotezy badawczej poza badaniem ATOS, które stanowiło eksperyment oceniający równoważność obu zastosowanych interwencji pod kątem wpływu na pierwszorzędowy punkt końcowy uwzględniony w tym eksperymencie. Z wyjątkiem pracy Taniuchi 2005, w pozostałych badaniach zamieszczono informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji wraz z przyczynami utraty z badania.

W dwóch próbach klinicznych, w których populację zdefiniowano jako pacjentów z alergią na mleko (CMA, ang. *cow's milk allergy*), podawano formułę opartą o aminokwasy (AAF, ang. *amino acids formula*), B.breve M-16V jako probiotyk oraz scGOS/lcFOS jako prebiotyk, tj. NCT00664768 (Burks 2015) (niemowlęta w wieku 0-8 miesięcy) i NTR3979 (dzieci do 13 miesiąca życia).

Natomiast w badaniu Taniuchi 2005 w populacji pacjentów (w wieku od 3-18,5 miesiąca) z nadwrażliwością na mleko krowie z atopowym zapaleniem skóry, stosowano formułę opartą o hydrolizat kazeiny (*eHF with casein*), B.breve M-16V jako probiotyk oraz rafinozę jako prebiotyk.

W ramach poszerzenia zakresu dowodów naukowych dotyczącego efektywności, a w szczególności profilu bezpieczeństwa probiotyku B.breve uwzględniono również wyniki badań, do których zakwalifikowano zdrowe dzieci, tj.: ATOS (Abrahamse-Berkeveld 2016) (do 35 dni po urodzeniu) oraz Harvey 2014 (w wieku średnio 10,5 m-ca). W próbie klinicznej ATOS dzieciom podawano formułę na bazie hydrolizatu białka serwatkowego wzbogaconą o synbiotyk składający się z mieszaniny krótkołańcuchowych galakto-oligosacharydów i długołańcuchowych frukto-oligosacharydów oraz *Bifidobacterium breve* M-16V. Kontrolę stanowiły osoby, u których stosowano formułę na bazie hydrolizatu białka serwatkowego bez dodatku synbiotyku, natomiast w badaniu Harvey 2014 w populacji zdrowych dzieci podawano AAF z dodatkiem B.breve M-16V (probiotyk) i scGOS/lcFOS (prebiotyk) lub AAF bez synbiotyku.

Innymi kluczowymi różnicami, stanowiącymi podstawę do uznania, iż próby kliniczne włączone do niniejszej analizy cechowała zarówno heterogeniczność kliniczna jak i metodologiczna jest okres podawania porównywanych formuł, a także czas obserwacji pacjentów po zastosowanej terapii, różniące się pomiędzy uwzględnionymi badaniami (8 -16 tyg w próbach klinicznych, do których zakwalifikowane niemowlęta dotknięte

były alergią/nadwrażliwością na mleko krowie oraz 13 i 16 tygodni w przypadku badań na dzieciach zdrowych). Różnice w składzie porównywanych preparatów z synbiotykiem i bez synbiotyku w ujętych próbach klinicznych również stanowią o heterogeniczności metodologicznej uwzględnionych w niniejszej analizie badań.

Zbieżne punkty końcowe, których wyniki raportowano w ww. badaniach ze względu na powyższe różnice metodologiczne oraz odmienne cechy kliniczne analizowanych populacji nie kwalifikują się do przeprowadzenia metaanalizy, która mogłaby być obarczona znaczącym błędem, co wiąże się z wysokim ryzykiem niepoprawnego wnioskowania opartego o takie oszacowania.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne *NTR3979* oraz *ATOS* cechują się niskim ryzykiem błędu (badania o wysokiej wiarygodności), badanie *Burks 2015* – umiarkowanym ryzykiem błędu (średnia wiarygodność), *Taniuchi 2005* – wysokim ryzykiem błędu (niska wiarygodność badania), natomiast w przypadku próby klinicznej *Harvey 2014* ryzyko błędu systematycznego oceniono na nieznanne.

Podsumowując, zidentyfikowano istotne różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy dodatkowymi badaniami włączonymi do niniejszego przeglądu, tym samym odnotowano wystąpienie heterogeniczności metodologicznej i klinicznej uniemożliwiających proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań w ramach metaanalizy.

5.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej opartej na dodatkowych danych zaczerpniętych z badań oceniających efektywność preparatów podobnych do ocenianej interwencji pod względem zawartości probiotyku (*Bifidobacterium breve*) zamieszczono wyniki następujących prób klinicznych z randomizacją:

- *Burks 2015* i *NTR3979*, w których populację stanowiły niemowlęta z alergią na mleko krowie objęte postępowaniem dietetycznym z udziałem formuły opartej o aminokwasy (AAF) z dodatkiem *B.breve* oraz prebiotyku (GOS/FOS) lub AAF bez synbiotyku;
- *Taniuchi 2005*, w którym pacjentom pediatrycznym z nadwrażliwością na mleko krowie z atopowym zapaleniem skóry podawano formułę opartą o eHF (hydrolizat kazeiny) z *B.breve* oraz rafinozą (prebiotyk) lub eHF bez synbiotyku;
- *ATOS (Abrahamse-Berkeveld 2016)* oraz *Harvey 2014*, obejmujące populację zdrowych dzieci, przy czym w próbie klinicznej *ATOS* podawano preparat na bazie hydrolizatu białka serwatkowego z prebiotykiem (scGOS/lcFOS) oraz probiotykiem (*Bifidobacterium breve* M-16V) lub eHF bez dodatku synbiotyku. Natomiast w próbie klinicznej *Harvey 2014* stosowano AAF+ *B.breve*+ scGOS/lcFOS vs preparat aminokwasowy bez synbiotyku.

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna oraz dodatkowe dane.

W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności preparatów podobnych do Bebilon Pepti Syneo zawierających probiotyk w postaci bakterii *B.breve*.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyk vs AAF (*Burks 2015*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserw.	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD**	<i>Burks 2015</i>	AAF +synb	54	4 tyg.	bd	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	NS
		AAF	56		bd		
		AAF +synb	54	16 tyg.	bd	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	NS
		AAF	56		bd		
Odsetek <i>Bifidobacteria</i> z ogółu bakterii, %	<i>Burks 2015</i>	AAF +synb	35	4 tyg.	41,6 (26,6)	32,20 (22,04; 42,36)	<0,001
		AAF	38		9,4 (15,9)		
		AAF +synb	39	16 tyg.	51,2 (21,1)	38,2 (29,09; 47,31)	<0,001

	AAF	34		13,0 (18,6)		
Odsetek Clostridium histolyticum z ogółu bakterii, %	AAF +synb	35	4 tyg.	4,1 (4,3)	-4,3 (-7,44; -1,16)	0,007
	AAF	38		8,4 (8,8)		
	AAF +synb	39	16 tyg.	7,1 (5,3)	-10,5 (-14,25; -6,75)	<0,001
	AAF	34		17,6 (10,0)		
Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides z ogółu bakterii, %	AAF +synb	35	4 tyg.	16,4 (15,9)	-11,3 (-19,06; -3,55)	0,004
	AAF	38		27,7 (17,9)		
	AAF +synb	39	16 tyg.	13,8 (10,4)	-21,70 (-27,76; -15,64)	<0,001
	AAF	34		35,5 (15,2)		
Odsetek Clostridium lituseburense z ogółu bakterii, %	AAF +synb	bd	4 tyg.	bd	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	NS
	AAF	d		bd		
	AAF +synb	bd	16 tyg.	bd	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	NS
	AAF	bd		bd		
pH stolca	AAF +synb	35	4 tyg.	5,96 (0,63)	-0,73 (-0,99; -0,48)	<0,001
	AAF	38		6,69 (0,46)		
	AAF +synb	39	16 tyg.	5,82 (0,72)	-0,90 (-1,17; -0,63)	<0,001
	AAF	35		6,72 (0,47)		
Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA, % Kwas octowy Kwas propionowy	AAF +synb	32	4 tyg.	81,0 (10,4)	3,70 (-1,16; 8,56)	0,14
	AAF	37		77,3 (10,1)		
	AAF +synb	37	16 tyg.	80,7 (10,7)	12,10 (4,19; 20,01)	0,003
	AAF	35		68,6 (21,5)		
	AAF +synb	32	4 tyg.	12,0 (9,2)	-4,80 (-9,24; -0,36)	0,034
	AAF	37		16,8 (9,6)		

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	Średnia (SD)	MD (90% CI)	Wartość p
		AAF +synb		37	11,4 (7,3)		
		AAF	16 tyg.	35	22,6 (21,4)	-11,20 (-18,67; -3,73)	0,003
Zmiana w standaryzowanej obwodzie głowy w odniesieniu do wieku (z score)	Burks 2015	AAF +synb	16 tyg.	54	Brak danych	0,147 (-0,10; 0,39)	0,32
		AAF		56			
Zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score)		AAF +synb		54	Brak danych	- 0,299 (- 0,69; 0,09)	0,21
		AAF		56			
Zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score)		AAF +synb		54	Brak danych	0,152 (- 0,15; 0, 45)	0,40
		AAF		56			

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **dane zamieszczone na wykresie 3 w publikacji *Burks 2015* nie pozwalają na przeprowadzenie obliczeń.

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z odnalezionego badania z randomizacją (*Burks 2015*) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji z synbiotykiem (AAF+B.brewe+GOS/FOS) w porównaniu do AAF bez synbiotyku, w ocenie następujących punktów końcowych analizowanych w postępowaniu dietetycznym u niemowląt z alergią na mleko krowiego:

- 1) Odsetek Bifidobacteria z ogółu bakterii (4 i 16 tyg);
- 2) Odsetek Clostridium histolyticum z ogółu bakterii;
- 3) Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides z ogółu bakterii;
- 4) pH stolca;
- 5) Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA: kwas octowy (16 tyg.), kwas propionowy (4 i 16 tyg.).

W ocenie uwzględnionych w analizowanym badaniu punktów końcowych, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami na korzyść preparatu na bazie aminokwasów bez dodatku synbiotyku.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi interwencjami dietetycznymi (AAF+synb vs AAF) wykazała analiza następujących punktów końcowych: 1) zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD (4 i 16 tyg); 2) odsetek Clostridium lituseburense z ogółu bakterii w kale (4 i 16 tyg); 3) zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA: kwas octowy (4 tyg.); 4) zmiana w standaryzowanym obwodzie głowy w odniesieniu do wieku (z score) (16 tyg); 5) zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score) (16 tyg) oraz 6) zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score) (16 tyg).

W publikacji *Harvey 2017* przedstawiono dodatkowe wyniki badania *NCT00664768*, z zakresu oceny spożycia oraz statusu mineralnego w trakcie 16 tyg. stosowania AAF+synbiotyku vs AAF w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na mleko krowie.

Pomiar poziomu minerałów (wapń, fosfor, chlor, sód, magnez oraz żelazo – w tym przypadku posłużono się biomarkerem ferrytyną) w surowicy krwi przeprowadzono na początku badania (u 88 pacjentów) oraz po 16 tyg. stosowania obu formuł (N=66). W związku z faktem nieuwzględnienia podziału na grupy w ocenie tych punktów końcowych, zdecydowano o przedstawieniu uzyskanych wyników jedynie opisowo. U części pacjentów wartości wyjściowe odbiegały od rekomendowanych (n=1 w przypadku wapnia, n=1 → fosfor, n=1 → chlor, n=1 → sód, n=6 → ferrytyna), po 16 tyg. podawania wymienionych wyżej formuł, jedynie w przypadku ferrytyny wartości uzyskane znajdowały się poniżej zakresu referencyjnego dla tej grupy wiekowej (n=15). Dodatkowo oceniano także poziom hemoglobiny (poza wartości zalecane wykroczało 2 vs 6 pacjentów odpowiednio dla 16-tygodniowego okresu obserwacji i *baseline*), albuminy (wszyscy pacjenci mieścili się w normie po 16 tyg vs 3 poniżej wartości referencyjnych dla wartości *baseline*) oraz całkowita ilość białka w surowicy (brak odchyień od normy po 16 tyg vs 6 przypadków, w których wartości znajdowały się poniżej rekomendowanych wartości w momencie włączenia do badania).

Wyniki tej próby klinicznej wskazują, że stosowanie AAF z dodatkiem lub bez synbiotyku było skuteczne w zapewnieniu odpowiedniego statusu mineralnego u niemowląt z CMA. Ponadto zdecydowana większość niemowląt w wieku od 0 do 6 miesięcy (tylko formuła) i od 6 do 12 miesięcy (formuła + synbiotyku) cechowała się odpowiednim spożyciem minerałów mając na względzie obowiązujące normy (wg *European Food Safety Authority* - EFSA i Amerykański Instytut Medycyny – IOM).

Wyniki zaczerpnięte z badania *NTR3979* oceniające skuteczność kliniczną AAF+synbiotyku w porównaniu z AAF zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyku vs AAF (*NTR3979*)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserwacji	Średnia, %	Różnice pomiędzy grupami [95% CI]	Wartość p
Odsetek Bifidobakterii w kale	<i>NTR3979</i>	AAF +synb	35	8 tyg.	35,4	20,94 (10,14; 31,74)	<0,001
		AAF	36		9,7		
Odsetek Eubacterium rectale / Clostridium coccoides, w kale (ER/CC)	<i>NTR3979</i>	AAF +synb	35	8 tyg.	9,5	-14,12 (-22,21; -6,02)	<0,001
		AAF	36		24,2		
Punkt końcowy / populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserwacji	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Częstość wypróżnień	<i>NTR3979</i>	AAF +synb	35	8 tyg.	1,88 (0,19)	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,01
		AAF	36		1,98 (0,15)		
		AAF +synb	35		-3,20* (2,81)*^		

Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem baseline	AAF	36	-7,37 (2,85)*^A
---	-----	----	-----------------

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^ASE

Odsetek *Bifidobacterium breve* w kale był w sposób statystycznie istotny wyższy w grupie pacjentów, w której podawano AAF+synbiotyki w porównaniu do grupy bez synbiotyku (AAF), natomiast odsetek *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* w kale był w sposób statystycznie niższy w grupie AAF+synbiotyki, co niewątpliwie stanowi pozytywny efekt, przemawiający na korzyść preparatu z synbiotykiem.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenie punktów końcowych: odsetek *Bifidobacterium* ($p < 0,001$) oraz *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* ($p < 0,001$) zidentyfikowano również w podgrupie pacjentów, którzy nie stosowali systemowo antybiotyków ($N=47$) oraz w podgrupach ze względu na płeć (chłopcy/dziewczynki: $p=0,037/p < 0,001$ dla *Bifidobacterii* oraz $p=0,047/p=0,032$ dla ER/CC). Analiza wrażliwości przeprowadzona przez autorów badania wykazała dodatkowo brak statystycznie istotnych różnic dla innych podgrup (wiek w czasie rozpoczęcia udziału w badaniu, typ porodu, moment zaprzestania karmienia piersią, całkowity czas trwania karmienia piersią, miejsce badania oraz kraj) w przypadku omawianego punktu końcowego.

Analiza punktu końcowego częstotliwość wypróżnień wykazała, iż statystycznie istotnie niższą punktacją odnotowano w grupie AAF z dodatkiem synbiotyku.

Podsumowując, podawanie preparatu na bazie aminokwasów z dodatkiem probiotyku *Bifidobacterium breve* prowadzi do normalizacji składu mikroflory bakteryjnej jelit u dzieci z CMA (nie-IgE zależne) do poziomu zbliżonego jak u dzieci zdrowych.

W ramach analizowanego badania oceniano także objawy alergii, w postaci: objawów skórnych (zaczerwienienie, ścżenie, skorupienie/luszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry), zmiany całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem wartości wyjściowych, ogólnoustrojowych oraz żołądkowo-jelitowych (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się) objawów alergii oraz symptomów w obrębie układu oddechowego (zatkany nos, kaszel, świszczący oddech). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w 8-tygodniowym okresie obserwacji. Zanotowano natomiast wyraźny spadek w obu grupach względem wartości wyjściowych dla parametru ogólnoustrojowe i żołądkowo-jelitowe objawy alergii. Sposób graficznego przedstawienia wyników w publikacji nie pozwalał na dokładne odczytanie wartości z wykresów, a tym samym przeprowadzenie wiarygodnych własnych kalkulacji statystycznych. Przyjęto zatem zapisy zamieszczone w omawianej pracy jako właściwe.

Dodatkowo autorzy badania *NTR3979* odnotowali, iż zmiany w wartościach parametrów wzrostu obserwowane w obu ocenianych grupach były zgodne z rekomendowanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów, a mediana Z-scores znajdowała się w zakresie jednego odchylenia standardowego od średniej.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności eHF+synbiotyki vs eHF pochodzące z badania *Taniuchi 2005*.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna dla porównania eHF +synbiotyku vs eHF (Taniuchi 2005)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserw.	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Liczba bakterii ogółem, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	Taniuchi 2005	eHF +synb	8	1 m-ąc	10,48 (0,3)	0,13 (-0,13; 0,39)	0,32
		eHF	7		10,35 (0,2)		
		eHF +synb	9	2 m-ce	10,46 (0,3)	0,26 (-0,36; 0,88)	0,41
		eHF	4		10,20 (0,6)		
		eHF +synb	10	3 m-ce	10,43 (0,3)	-0,07 (-0,31; 0,17)	0,56
		eHF	7		10,50 (0,2)		
Liczba bakterii tlenowych, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału		eHF +synb	8	1 m-ąc	9,52 (0,3)	-0,23 (-0,59; 0,13)	0,21
		eHF	7		9,75 (0,4)		
		eHF +synb	9	2 m-ce	9,52 (0,5)	-0,13 (-0,64; 0,38)	0,62
		eHF	4		9,65 (0,4)		
		eHF +synb	10	3 m-ce	9,14 (0,5)	-0,30 (-0,84; 0,24)	0,28
		eHF	7		9,44 (0,6)		
Liczba Enterobacteriaceae, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF +synb	8	1 m-ąc	9,03 (0,4)	-0,15 (-0,67; 0,37)	0,58	
	eHF	7		9,18 (0,6)			
	eHF +synb	9	2 m-ce	8,87 (0,5)	-0,21 (-0,59; 0,17)	0,27	
	eHF	4		9,08 (0,19)			
	eHF +synb	10	3 m-ce	8,56 (0,7)	-0,49 (-1,02; 0,04)	0,07	
	eHF	7		9,05 (0,4)			
Liczba Streptococcus/Enterococcus, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF +synb	8	1 m-ąc	9,14 (0,5)	-0,31 (-0,87; 0,25)	0,28	
	eHF	7		9,45 (0,6)			
	eHF +synb	8	2 m-ce	9,36 (0,6)	-0,07 (-0,71; 0,57)	0,88	

Liczba Staphylococcus, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF	4		9,43 (0,5)		
	eHF +synb	10		8,70 (0,8)		
	eHF	7	3 m-ce	8,79 (1,2)	-0,09 (-1,11; 0,93)	0,86
	eHF +synb	8		5,17 (1,3)		
	eHF	7	1 m-ąc	4,72 (0,7)	0,45 (-0,59; 1,49)	0,40
	eHF +synb	9		4,88 (2,0)		
	eHF	4	2 m-ce	4,57 (1,1)	0,31 (-1,38; 2,00)	0,72
	eHF +synb	9		4,47 (1,1)		
Liczba drożdży, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF	7	3 m-ce	4,51 (0,7)	-0,04 (-0,93; 0,85)	0,93
	eHF +synb	1		3,78		
	eHF	1	1 m-ąc	2,60	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	
	eHF +synb	1		2,60		
	eHF	1	2 m-ce	2,30	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	
	eHF +synb	1		3,30		
Liczba Candida, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF	1	3 m-ce	2,60	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	
	eHF +synb	4		2,95 (0,6)		
	eHF	3	1 m-ąc	4,24 (1,5)	-1,29 (-1,90; -0,68)	<0,001
	eHF +synb	6		3,18 (0,9)		
	eHF	2	2 m-ce	2,60 (0,4)	0,58 (-0,33; 1,49)	0,21
	eHF +synb	4		3,30 (0,2)		
	eHF	3	3 m-ce	4,28 (1,4)	-0,98 (-2,58; 0,62)	0,23
Liczba Corynebacterium, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF +synb	0		-		
	eHF	0	1 m-ąc	-		

	eHF +synb	1		8,30		
	eHF	0	2 m-ce	-	-	-
	eHF +synb	0		-		
	eHF	0	3 m-ce	-	-	-
	eHF +synb	8		10,40 (0,3)	0,23 (-0,07; 0,53)	0,14
	eHF	7	1 m-ąc	10,17 (0,3)		
Liczba bakterii beztlenowych, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF +synb	9		10,37 (0,4)	0,57 (0,29; 0,85)	<0,001
	eHF	4	2 m-ce	9,80 (0,1)		
	eHF +synb	10		10,39 (0,3)	-0,03 (-0,27; 0,21)	0,81
	eHF	7	3 m-ce	10,42 (0,2)		
	eHF +synb	0		-		
	eHF	2	1 m-ąc	2,30 (0,00)		
Liczba Lactobacillus, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF +synb	2		2,78 (0,7)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	
	eHF	1	2 m-ce	2,30		
	eHF +synb	1		3,65 (0,9)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	
	eHF	1	3 m-ce	2,60		
	eHF +synb	8		9,64 (1,3)	-0,16 (-1,22; 0,90)	0,77
	eHF	3	1 m-ąc	9,80 (0,5)		
Liczba Bifidobacterium, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF +synb	9		9,91 (0,5)	0,16 (-0,59; 0,91)	0,68
	eHF	3	2 m-ce	9,75 (0,6)		
	eHF +synb	10		9,77 (0,5)	-0,05 (-0,63; 0,53)	0,87
	eHF	4	3 m-ce	9,82 (0,5)		
	eHF +synb	5		9,03 (0,3)	2,73 (-1,35; 6,81)	0,19
	eHF		1 m-ąc			

Liczba Eubacterium, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF	3		6,30 (3,6)		
	eHF +synb	2		9,75 (0,2)		
	eHF	0	2 m-ce	-	-	-
	eHF +synb	4		9,20 (0,5)		
	eHF	1	3 m-ce	9,30	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	
Liczba Bacteroidaceae, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF +synb	7		9,76 (0,4)		
	eHF	7	1 m-ąc	9,53 (0,5)	0,23 (-0,24; 0,70)	0,34
	eHF +synb	7		9,81 (0,5)		
	eHF	3	2 m-ce	9,93 (0,3)	-0,12 (-0,62; 0,38)	0,64
	eHF +synb	9		9,60 (1,1)		
Liczba Peptococcaceae, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF	7	3 m-ce	9,92 (0,3)	-0,32 (-1,07; 0,43)	0,40
	eHF +synb	5		9,44 (0,4)		
	eHF	6	1 m-ąc	9,56 (0,3)	-0,12 (-0,55; 0,31)	0,58
	eHF +synb	5		9,57 (0,3)		
	eHF	3	2 m-ce	8,80 (1,1)	0,77 (-0,50; 2,04)	0,24
Liczba Clostridium-inne, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF +synb	9		8,91 (1,0)		
	eHF	5	3 m-ce	9,75 (0,4)	-0,84 (-1,58; -0,10)	0,03
	eHF +synb	8		9,05 (1,1)		
	eHF	7	1 m-ąc	9,22 (0,5)	-0,17 (-0,96; 0,62)	0,67
	eHF +synb	8		9,29 (0,5)		
Liczba Clostridium-inne, Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF	3	2 m-ce	9,10 (1,0)	0,19 (-0,99; 1,37)	0,75
	eHF +synb	10		9,09 (0,4)		
	eHF	7	3 m-ce	9,61 (0,5)	-0,52 (-0,97; -0,07)	0,02

Liczba <i>Clostridium perfringens</i> , Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF +synb	3	1 m-ąc	5,93 (2,1)	0,34 (-3,10; 3,78]	0,85				
	eHF	3		5,59 (2,2)						
	eHF +synb	1	2 m-ce	8,60						
	eHF	0		-						
	eHF +synb	2	3 m-ce	5,30 (1,4)			Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń			
	eHF	0		2,90						
Liczba <i>Veillonell</i> , Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	eHF +synb	6	1 m-ąc	8,72 (0,6)	0,86 (-0,09; 1,81)	0,08				
	eHF	7		7,86 (1,1)						
	eHF +synb	8	2 m-ce	8,72 (0,8)			0,1 (-0,53; 0,77)	0,72		
	eHF	3		8,60 (0,3)						
	eHF +synb	8	3 m-ce	7,74 (1,6)					-1,16 (-2,49; 0,17)	0,09
	eHF	7		8,90 (1,0)						

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z odnalezionego randomizowanego badania *Taniuchi 2005* wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji z synbiotykiem (eHF+B.brewe+rafinoza) w porównaniu do eHF bez synbiotyku, w ocenie następujących punktów końcowych analizowanych w postępowaniu dietetycznym u niemowląt z nadwrażliwością na mleko krowie z atopowym zapaleniem skóry:

- 1) Liczba *Candida* - Log₁₀ liczby bakterii/g kału (1 m-ąc);
- 2) Liczba bakterii beztlenowych, Log₁₀ liczby bakterii/g kału (2 m-ce);
- 3) Liczba *Peptococcaceae*, Log₁₀ liczby bakterii/g kału (3 m-ce);
- 4) Liczba *Clostridium*-inne, Log₁₀ liczby bakterii/g kału (3 m-ce).

W ocenie uwzględnionych w analizowanym badaniu punktów końcowych, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami na korzyść preparatu na bazie hydrolizatu kazeiny bez dodatku synbiotyku.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi interwencjami dietetycznymi (eHF+synb vs eHF) wykazała analiza następujących punktów końcowych: 1) liczba bakterii ogółem, Log₁₀ liczby bakterii/g kału (1, 2, 3 m-ce); 2) liczba bakterii tlenowych, Log₁₀ liczby bakterii/g kału (1, 2, 3 m-ce); 3) liczba *Enterobacteriaceae*, Log₁₀ liczby

bakterii/g kału (1, 2, 3 m-ce); 4) liczba Streptococcus/Enterococcus, Log_{10} liczby bakterii/g kału (1, 2, 3 m-ce); 5) liczba Staphylococcus, Log_{10} liczby bakterii/g kału (1, 2, 3 m-ce); 6) liczba Candida, Log_{10} liczby bakterii/g kału (2, 3 m-ce); 7) liczba bakterii beztlenowych, Log_{10} liczby bakterii/g kału (1, 3 m-ce); 8) liczba Bifidobacterium, Log_{10} liczby bakterii/g kału (1, 2, 3 m-ce); 9) liczba Eubacterium, Log_{10} liczby bakterii/g kału (1, 2, 3 m-ce); 10) liczba Bacteroidaceae, Log_{10} liczby bakterii/g kału (1, 2, 3 m-ce); 11) liczba Peptococcaceae, Log_{10} liczby bakterii/g kału (1, 2 m-ce); 12) liczba Clostridium-inne, Log_{10} liczby bakterii/g kału (1, 2 m-ce); 13) liczba Clostridium perfringens, Log_{10} liczby bakterii/g kału (1 m-ąc); 14) liczba Veillonell, Log_{10} liczby bakterii/g kału (1, 2, 3 m-ce).

Zmiany w mikroflorze kału względem wartości wyjściowych

W grupie dzieci, w której podawano eHF+synb (w tym B.breve), proporcja Bifidobacterium (w grupie bakterii beztlenowych wzrosła względem wartości wyjściowych w sposób statystycznie istotny z $10,62 \pm 14,8\%$ (średnia \pm SD) do $36,7 \pm 25\%$ ($p=0,0173$) po 1. miesiącu, do $35,19 \pm 26,5\%$ ($p=0,0077$) po 2. miesiącu oraz do $35,54 \pm 28,6\%$ po 3. miesiącu terapii żywieniowej.

Statystycznie istotny wzrost w grupie eHF+synb względem wartości wyjściowych nastąpił również w przypadku bakterii beztlenowych ogółem, z $68,42 \pm 28,1\%$ do $85,67 \pm 11,2\%$ (1. miesiąc), $82,90 \pm 17,0\%$ (2. miesiąc) oraz $91,16 \pm 10,0\%$ (3. miesiąc).

W grupie kontrolnej (eHF) nie stwierdzono istotnej zmiany w proporcji Bifidobacterium w analizowanym okresie obserwacji. Co więcej, w grupie eHF w przypadku 3 z 7 dzieci nie wykryto bakterii Bifidobacterium w kale. Nie odnotowano również zmian w mikroflorze ogółem w grupie dzieci, w której podawano eHF bez synbiotyku.

Statystycznie istotny spadek proporcji bakterii tlenowych odnotowano w każdym z punktów czasowych (1, 2 i 3 miesiąc) w grupie eHF+synbiotyku, natomiast w grupie eHF znamienne statystycznie spadek proporcji bakterii tlenowych raportowano jedynie w 3 miesiącu obserwacji.

Objawy alergii

W grupie eHF+synbiotyku nastąpił statystycznie istotny spadek liczby punktów dla oceny objawów skórnych względem wartości wyjściowych w 1. ($p=0,0255$), 2. ($p=0,0147$) i 3. ($p=0,0378$) miesiącu obserwacji. W grupie kontrolnej (eHF) statystycznie istotne obniżenie liczby punktów dla oceny objawów skórnych względem wartości wyjściowych odnotowano w 1 ($p=0,0394$) i 3 miesiącu obserwacji ($p=0,0407$).

W przypadku całkowitej liczby punktów dla oceny objawów alergii ogółem (na którą składają się ocena dla objawów skórnych, żołądkowo-jelitowych, oddechowych oraz stosowanie maści), statystycznie istotny spadek zanotowano w grupie eHF+synbiotyku w 1. ($p=0,0156$), 2. ($p=0,0142$) i 3. miesiącu obserwacji ($p=0,0359$). Brak statystycznie istotnych różnic względem wartości wyjściowych raportowano w grupie kontrolnej (eHF) we wszystkich analizowanych okresach obserwacji.

Autorzy niniejszej analizy nie zdecydowali się na odczytywanie wartości dla poszczególnych pacjentów z dostępnych w publikacji *Taniuchi 2005* wykresów ze względu na słabą graficzną jakość takiej prezentacji wyników i związane z tym duże ryzyko popełnienia błędu.

W badaniu *Taniuchi 2005* nie wykazano statystycznie istotnej korelacji pomiędzy zmianami w mikroflorze kału a zmianami w punktacji nasilenia objawów skórnych alergii oraz objawów alergii ogółem w uwzględnionym okresie obserwacji (dotyczy oby grup).

Podsumowując, podawanie preparatu mlekozastępczego opartego na hydrolizacie kazeiny z dodatkiem B.breve (probiotyk) oraz rafinozy (prebiotyk) w populacji niemowląt z nadwrażliwością na mleko krowie oraz atopowym zapaleniem skóry, prowadzi do normalizacji mikroflory jelitowej oraz poprawy w zakresie objawów alergii.

Szczegółowe wyniki badania *Harvey 2014* dotyczące oceny skuteczności AAF+synbiotyk vs AAF przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF+synbiotyk vs AAF (*Harvey 2014*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserw.	Mediana (zakres)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Konsystencja stolca ^a	<i>Harvey 2014</i>	AAF +synb	59	2 tyg.	1,88 (1,00 - 3,71)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001
		AAF	56		2,70 (1,31 - 4,50)		
		AAF +synb	59	4 tyg.	1,93 (1,00 - 3,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001
		AAF	56		2,57 (1,21 - 5,00)		
		AAF +synb	59	8 tyg.	2,00 (1,00 - 3,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,017
		AAF	56		2,29 (1,71 - 3,20)		
		AAF +synb	59	12 tyg.	2,00 (1,00 - 3,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,017
		AAF	56		2,64 (1,00 - 4,00)		
		AAF +synb	59	16 tyg.	2,00 (1,00 - 3,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,047
		AAF	56		2,57 (2,00 - 4,00)		
Kolor stolca ^{^^}	<i>Harvey 2014</i>	AAF +synb	59	2 tyg.	2,29 (1,29 - 3,50)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,115
		AAF	56		2,00 (1,00 - 4,60)		
		AAF +synb	59	4 tyg.	2,50 (1,00 - 3,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,001
		AAF	56		1,67 (1,00 - 3,64)		
		AAF +synb	59	8 tyg.	2,71 (1,00 - 3,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,004
		AAF	56		1,71 (1,00 - 5,00)		
		AAF +synb	59	12 tyg.	2,40 (1,00 - 3,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,033
		AAF	56		1,64 (1,00 - 4,00)		

Częstotliwość wypróżnień ^Δ	AAF +synb	59	16 tyg.	2,43 (1,00 – 3,29)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,001
	AAF	56		1,57 (1,00 – 4,00)		
	AAF +synb	59	2 tyg.	2,50 (0,42 – 6,14)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,350
	AAF	56		2,50 (0,89 – 6,50)		
	AAF +synb	59	4 tyg.	2,38 (0,71 – 5,05)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	1,000
	AAF	56		2,50 (0,75 – 4,50)		
	AAF +synb	59	8 tyg.	2,50 (0,71 – 5,36)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,236
	AAF	56		2,50 (1,43 – 2,50)		
	AAF +synb	59	12 tyg.	2,50 (0,71 – 3,07)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,613
	AAF	56		2,50 (0,36 – 7,07)		
AAF +synb	59	16 tyg.	2,50 (0,71 – 6,50)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,048	
AAF	56		2,50 (1,43 – 2,50)			
Kolka#§	AAF +synb	59	2 tyg.	1,07 (1,00 – 3,50)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,074
	AAF	56		1,00 (1,00 – 3,17)		
	AAF +synb	59	4 tyg.	1,07 (1,00 – 3,36)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	1,000
	AAF	56		1,00 (1,00 – 3,67)		
	AAF +synb	59	8 tyg.	1,00 (1,00 – 3,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	1,000
	AAF	56		1,00 (1,00 – 4,00)		
	AAF +synb	59	12 tyg.	1,00 (1,00 – 2,29)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,842
	AAF	56		1,00 (1,00 – 2,29)		
	AAF +synb	59	16 tyg.	1,00 (1,00 – 2,57)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	1,000
	AAF	56		1,00 (1,00 – 2,00)		
Harvey 2014	AAF +synb	59	2 tyg.	2,64 (1,00 – 4,14)		<0,001

Wzdęcia#, ##	AAF	56		2,07 (1,00 – 3,67)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń		
	AAF +synb	59	4 tyg.	2,46 (1,00 – 4,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,112	
	AAF	56		2,21 (1,00 – 4,67)			
	AAF +synb	59	8 tyg.	2,29 (1,00 – 3,29)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,544	
	AAF	56		2,00 (1,00 – 3,29)			
	AAF +synb	59	12 tyg.	2,29 (1,00 – 3,43)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,471	
	AAF	56		2,00 (1,00 – 3,86)			
	AAF +synb	59	16 tyg.	2,14 (1,00 – 3,43)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,682	
	AAF	56		2,00 (1,00 – 3,00)			
	Wymioty***	AAF +synb	59	2 tyg.	1,00 (1,00 – 4,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,072
		AAF	56		1,07 (1,00 – 4,00)		
		AAF +synb	59	4 tyg.	1,00 (1,00 – 2,07)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,721
AAF		56	1,00 (1,00 – 2,50)				
AAF +synb		59	8 tyg.	1,00 (1,00 – 2,43)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	1,000	
AAF		56		1,00 (1,00 – 2,43)			
AAF +synb		59	12 tyg.	1,00 (1,00 – 1,43)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	1,000	
AAF		56		1,00 (1,00 – 4,00)			
AAF +synb		59	16 tyg.	1,00 (1,00 – 1,86)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	1,000	
AAF		56		1,00 (1,00 – 3,00)			
Ślinienie się (spitting up)***		AAF +synb	59	2 tyg.	1,86 (1,00 – 4,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,787
		AAF	56		2,00 (1,00 – 4,00)		
	AAF +synb	59	4 tyg.	1,71 (1,00 – 2,46)	0,635		

Horvey 2014

		AAF	56		1,92 (1,00 – 4,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	
		AAF +synb	59	8 tyg.	1,71 (1,00 – 2,50)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,171
		AAF	56		2,00 (1,00 – 3,00)		
		AAF +synb	59	12 tyg.	1,43 (1,00 – 3,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,313
		AAF	56		2,00 (1,00 – 3,86)		
		AAF +synb	59	16 tyg.	1,71 (1,00 – 3,00)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,791
		AAF	56		1,71 (1,00 – 3,57)		
Punkt końcowy/ populacja	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	Średnia (SD)	Współczynnik AAF+synb/AAF (90% CI)	Wartość p
Zmiana w obwodzie głowy współczynnik dla AAF+synb/AAF	ITT PP	AAF +synb		59	Brak danych	1,01 (1,00; 1,02)	Brak różnic
		AAF		56			
		AAF +synb		45			
		AAF		38			
Zmiana w długości ciała - współczynnik dla AAF+synb/AAF	ITT PP	AAF +synb	16 tyg.	59	Brak danych	0,99 (0,98; 1,00)	Brak różnic
		AAF		56			
		AAF +synb		45			
		AAF		38			
Zmiana w masie ciała współczynnik dla AAF+synb/AAF	ITT PP	AAF +synb		59	Brak danych	0,98 (0,95; 1,01)	Brak różnic
		AAF		56			
		AAF +synb		45			
		AAF		38			

*oszacowano na podstawie dostępnych danych. &Punktacja: 1 = wodnisty, 2 = miękki/podobny do budyniu; 3 = miękki uformowany; 4 = twardy uformowany; 5 = suche/twarde grudki; ^1 = brak stolca, 2 = 1-4 stolce, 3 = 5-8 stolców, 4 = 9-12 stolców, 5 = ponad 12 stolców. ^^1 = zielone, 2 = żółte, 3 = żółte/brązowe, 4 = ciemno brązowe, 5 = czarne. ***1 = brak, 2 = niewielkie, 3 =

umiarkowane, 4 = ciężkie. #1 = brak, 2 = łagodne, 3 = umiarkowane, 4 = ciężkie, 5 = b. ciężkie. ## U 1 pacjenta odnotowano wartość 3,5, która dla celów badania została przez autorów odnotowana jako 4 (ciężka). § U jednego pacjenta zanotowano wartość 2,5, która dla celów badania została przez autorów odnotowana jako 3 (umiarkowana)

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z odnalezionego badania z randomizacją (Harvey 2014) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji AAF+ B.breve+ scGOS/lcFOS w porównaniu z preparatem na bazie aminokwasów bez synbiotyku w składzie w ocenie punktu końcowego kolor stolca po 4, 8 i 16 tygodniach obserwacji.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść preparatu AAF bez dodatku synbiotyku raportowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) konsystencja stolca (2, 4, 8, 16 tyg.); 2) częstotliwość wypróżnień (16 tyg.) (na granicy istotności, $p=0,048$; mimo takich samych wartości median; różnica pomiędzy grupami polegała na bardzo odmiennych szerokościach zakresu odnotowanych częstości wystąpienia wypróżnień, tj. szeroki zakres w grupie AAF+synb, wąski w grupie AAF bez synbiotyku; 3) wzdęcia (2 tyg.).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi interwencjami dietetycznymi (AAF+synb vs AAF) wykazała analiza następujących punktów końcowych: 1) kolor stolca (2 tyg.); 2) częstotliwość wypróżnień (2, 4, 8, 12 tyg.); 3) kolka (2, 4, 8, 12, 16 tyg.); 4) wzdęcia (4, 8, 12, 16 tyg.); 5) wymioty (2, 4, 8, 12, 16 tyg.); 6) ślinienie się (2, 4, 8, 12, 16 tyg.); 7) zmiana w obwodzie głowy - współczynnik dla AAF+synb/AAF (16 tyg.); 8) zmiana w długości ciała - współczynnik dla AAF+synb/AAF (16 tyg.); 9) zmiana w masie ciała - współczynnik dla AAF+synb/AAF (16 tyg.).

Dodatkowo w badaniu Harvey 2014 odnotowano, iż zmiany standaryzowanych dla wieku współczynników z-score były podobne w obu grupach w każdym ocenianym punkcie czasowych dla każdego z parametrów rozwoju (masa ciała, długość ciała, obwód głowy).

Mimo braku statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie cech rozwoju fizycznego, warto zauważyć, co również podkreślają autorzy omawianego badania, iż u dzieci w obu grupach zanotowany podobny wzrost wartości parametrów antropometrycznych zgodny jest z rekomendowanym w tej grupie wiekowej.

Zestawienie wyników skuteczności klinicznej dla porównania eHF+synbiotyku vs eHF pochodzące z badania ATOS zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna dla porównania eHF +synbiotyku vs eHF (ATOS)

Punkt końcowy / populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserwacji	Średnia (SD)	Wartość p przy [90% CI]		
Dzienny wzrost masy ciała, g/dzień	ITT	eHF+synb	100	13 tyg.	27,5 (0,7)	NS		
		eHF	111		28,5 (0,7)			
	PP	ATOS	eHF+synb		45	28,7 (6,4)	> 0,10*	
			eHF		57	29,8 (6,0)		
		ITT	eHF+synb		100	0,77 (0,02)		NS
			eHF		111			

Wzrost długości ciała, cm/tydzień	ITT	eHF	111		0,81 (0,02)		
	PP	eHF +synb	45		0,77 (0,13)		0,11*
Wzrost obwodu głowy, cm/tydzień	ITT	eHF	57		0,82 (0,16)		
		eHF +synb	100		0,36 (0,01)		> 0,10*
	PP	eHF	111		0,38 (0,01)		
		eHF +synb	45		0,37 (0,01)		> 0,10*
		eHF	57		0,39 (0,01)		
Punkt końcowy/ Populacja	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana w masie ciała w odniesieniu do wieku (z score)	ITT	eHF +synb	100	4 tyg	-0,148 (0,778)	0,12 (-0,11; 0,36)	0,31
		eHF	111		-0,270 (0,957)		
		eHF +synb	100	8 tyg	-0,171 (0,824)	0,03 (-0,21; 0,27)	0,79
		eHF	111		-0,204 (0,950)		
		eHF +synb	100	13 tyg	-0,060 (0,824)	-0,11 (-0,36; 0,14)	0,38
		eHF	111		0,051 (1,012)		
	ATOS	eHF +synb	45	4 tyg	-0,178 (0,733)	-0,003 (- 0,32; 0,32)	0,99
		eHF	57		-0,175 (0,910)		
		eHF +synb	45	8 tyg	-0,212 (0,851)	-0,05 (-0,40; 0,31)	0,79
		eHF	57		-0,164 (0,965)		
		eHF +synb	45	13 tyg	0,100 (0,844)	0,06 (-0,30; 0,42)	0,75
		eHF	57		0,042 (1,006)		
ITT	eHF +synb	100	4 tyg	-0,035 (1,000)	0,17 (-0,11; 0,45)	0,23	
	eHF	111		-0,206 (1,054)			

Zmiana w długości ciała w odniesieniu do wieku (z score)	PP	eHF +synb	100	8 tyg	0,041 (0,985)	0,09 (-0,20; 0,37)	0,55
		eHF	111		-0,044 (1,099)		
		eHF +synb	100	13 tyg	0,235 (1,025)	-0,09 (-0,40; 0,22)	0,59
		eHF	111		0,321 (1,259)		
		eHF +synb	45	4 tyg	-0,073 (0,869)	0,10 (-0,28; 0,48)	0,61
		eHF	57		-0,172 (1,089)		
		eHF +synb	45	8 tyg	0,026 (0,905)	-0,02 (-0,42; 0,38)	0,93
		eHF	57		0,045 (1,148)		
eHF +synb	45	13 tyg	0,228 (1,031)	-0,02 (-0,47; 0,43)	0,93		
eHF	57		0,248 (1,266)				
Punkt końcowy / populacja	Badanie	Interw.	N	Wartość wyjściowa, mediana (zakres)	Okres obserw.	Mediana (zakres)	Wartość p przy [95% CI]
Odsetek Bacteroides/Prevotella*		eHF +synb	22	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 5,6)	1 tydz.	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 0,8)	NS
		eHF	30	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 6,4)		10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 6,8)	
		eHF +synb	19	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 5,6)	13 tyg.	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 10 ⁻⁴)	NS
		eHF	27	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 6,4)		10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 7,4)	
Odsetek Clostridium histolyticum/ Clostridium lituseburense*	ATOS	eHF +synb	22	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 19,8)	1 tydz.	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 5,5)	0,003*
		eHF	30	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 21,0)		10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 21,5)	
		eHF +synb	19	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 19,8)	13 tyg.	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 11,5)	0,013*
		eHF	27	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 21,0)		10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 29,2)	
Odsetek Bifidobakterii*		eHF +synb	21	56,4 (10 ⁻⁴ – 88,8)	1 tydz.	58,6 (10 ⁻⁴ – 81,0)	NS
		eHF	29	48,5 (10 ⁻⁴ – 77,3)		42,6 (5,7 – 79,7)	
		eHF +synb	19	56,4 (10 ⁻⁴ – 88,8)	13 tyg.	60,1 (27,0 – 89,4)	0,014*

	eHF	27	48,5 (10 ⁻⁴ – 77,3)		48,3 (9,3 – 76,0)	
Odsetek Enterobacteriaceae**	eHF +synb	21	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 24,9)	1 tydz.	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 43,6)	
	eHF	28	0,2 (10 ⁻⁴ – 18,5)		2,5 (10 ⁻⁴ – 21,8)	NS
	eHF +synb	19	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 24,9)	13 tyg.	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 10,6)	
	eHF	27	0,2 (10 ⁻⁴ – 18,5)		0,2 (10 ⁻⁴ – 10,6)	NS
Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides***	eHF +synb	22	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 17,3)	1 tydz.	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 16,3)	NS
	eHF	30	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 46,2)		10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 29,0)	
	eHF +synb	19	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 17,3)	13 tyg.	1,9 (10 ⁻⁴ – 26,3)	0,052 [^]
	eHF	26	10 ⁻⁴ (10 ⁻⁴ – 46,2)		13,7 (10 ⁻⁴ – 43,3)	
Odsetek Lactobacillus/enterokoki***	eHF +synb	22	0,3 (10 ⁻⁴ – 24,0)	1 tydz.	0,1 (10 ⁻⁴ – 11,6)	NS
	eHF	30	0,5 (10 ⁻⁴ – 20,2)		1,1 (10 ⁻⁴ – 17,9)	
	eHF +synb	19	0,3 (10 ⁻⁴ – 24,0)	13 tyg.	0,2 (10 ⁻⁴ – 10,6)	NS
	eHF	26	0,5 (10 ⁻⁴ – 20,2)		0,1 (10 ⁻⁴ – 12,8)	
pH stolca [§]	eHF +synb	23	5,98 (5,17–7,79)	1 tydz.	6,02 (5,23–8,28)	0,044 [^]
	eHF	30	6,14 (5,08–7,72)		6,32 (4,95–7,48)	
	eHF +synb	20	5,98 (5,17–7,79)	13 tyg.	5,92 (5,23–8,01)	0,062 [^]
	eHF	27	6,14 (5,08–7,72)		6,39 (5,46–7,21)	
Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, %***					Kwas masłowy	
	eHF +synb	21	0,46 (0,00–10,73)	1 tydz.	0,00 (0,00–3,56)	NS
	eHF	28	0,00 (0,00–8,31)		1,08 (0,00–12,44)	
	eHF +synb	16	0,46 (0,00–10,73)	13 tyg.	3,36 (0,00–8,95)	NS
	eHF	25	0,00 (0,00–8,31)		3,08 (0,00–15,09)	
					Kwas octowy	
eHF +synb	21	48,50 (0–143)	1 tydz.	34,00 (12–95)	NS	
eHF	28	44,20 (0–115)		39,11 (0–74)		

	eHF +synb	16	48,50 (0–143)	13 tyg.	38,50 (18–59)	NS	
	eHF	25	44,20 (0–115)		46,06 (18–144)		
	Kwas propionowy	eHF +synb	21	8,78 (0,00–36,20)	1 tydz.	6,10 (1,49–11,80)	0,089*
		eHF	28	8,25 (0,00–24,38)		8,80 (0,00–48,20)	
		eHF +synb	16	8,78 (0,00–36,20)	13 tyg.	10,64 (1,99–23,10)	NS
		eHF	25	8,25 (0,00–24,38)		9,70 (2,10–21,56)	
Kwas walerianowy	eHF +synb	21	0,00 (0,00–0,00)	1 tydz.	0,00 (0,00–0,93)	NS	
	eHF	28	0,00 (0,00–0,00)		0,00 (0,00–1,40)		
	eHF +synb	16	0,00 (0,00–0,00)	13 tyg.	0,00 (0,00–0,88)	NS	
	eHF	25	0,00 (0,00–0,00)		0,00 (0,00–1,79)		
Kwas izobutyłowy	eHF +synb	21	0,00 (0,00–2,10)	1 tydz.	0,00 (0,00–1,10)	0,002*	
	eHF	28	0,00 (0,00–1,50)		0,76 (0,00–2,40)		
	Zawartość rozgałęzionych kwasów tłuszczowych w stolcu	eHF +synb	16	0,00 (0,00–2,10)	13 tyg.	0,00 (0,00–1,90)	NS
		eHF	25	0,00 (0,00–1,50)		0,88 (0,00–2,76)	
Kwas izowalerianowy		eHF +synb	21	0,00 (0,00–2,60)	1 tydz.	0,00 (0,00–1,93)	0,003*
		eHF	28	0,00 (0,00–2,92)		1,00 (0,00–5,35)	
	eHF +synb	16	0,00 (0,00–2,60)	13 tyg.	0,85 (0,00–2,69)	NS	
	eHF	25	0,00 (0,00–2,92)		1,41 (0,00–5,25)		
Zawartość mleczanu w stolcu, mmol/kg mokrej masy*	D-mleczan	eHF +synb	22	0,68 (0,00–4,92)	1 tydz.	0,06 (0,00–1,65)	NS
		eHF	29	0,60 (0,00–6,57)		0,11 (0,00–1,95)	
	L-mleczan	eHF +synb	19	0,68 (0,00–4,92)	13 tyg.	0,00 (0,00–1,02)	0,04*
		eHF	27	0,60 (0,00–6,57)		0,00 (0,00–0,48)	
	eHF +synb	22	0,47 (0,00–14,00)	1 tydz.	1,12 (0,00–4,25)	NS	

eHF	29	0,00 (0,00–6,31)	0,60 (0,00–11,38)	
eHF+synb	19	0,47 (0,00–14,00)	0,58 (0,00–3,34)	
eHF	27	0,00 (0,00–6,31)	0,75 (0,00–4,14)	NS

+ test ANOVA; ^ test Mann – Whitney; *N dla wartości wyjściowych: eHF+synb – 21, eHF – 32; **N dla wartości wyjściowych: eHF+synb – 21, eHF – 31; ***N dla wartości wyjściowych: eHF+synb – 20, eHF – 32; #N dla wartości wyjściowych: eHF+synb – 21, eHF – 33; \$N dla wartości wyjściowych: eHF+synb – 21, eHF – 34; NS - brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dane z publikacji

Analiza wyników zaczerpniętych z randomizowanego badania ATOS wykazała statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji w postaci formuły na bazie hydrolizatu białka serwatkowego wzbogaconej o synbiotyki składający się z mieszaniny krótkołańcuchowych galakto-oligosacharydów i długołańcuchowych frukto-oligosacharydów oraz Bifidobacterium breve M-16V w porównaniu z preparatem eHF bez synbiotyku w ocenie następujących punktów końcowych:

- 1) Odsetek Clostridium histolyticum/ Clostridium lituseburense (1 i 13 tyg);
- 2) Odsetek Bifidobakterii (13 tyg.);
- 3) pH stolca (1 tydz);
- 4) Zawartość rozgałęzionych kwasów tłuszczowych w stolcu – Kwas izobutyłowy i Kwas izowalerianowy (1 tydz.);
- 5) Zawartość mleczanu w stolcu – D-mleczan (13 tyg).

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami na korzyść preparatu eHF bez dodatku synbiotyku w żadnym z raportowanych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi interwencjami dietetycznymi (eHF+synb vs eHF) wykazała analiza następujących punktów końcowych: 1) dzienny wzrost masy ciała (13 tyg); 2) wzrost długości ciała (13 tyg); 3) wzrost obwodu głowy (13 tyg); 4) zmiana w masie ciała w odniesieniu do wieku (z score) (13 tyg.); 5) zmiana w długości ciała w odniesieniu do wieku (z score) (13 tyg.); 6) odsetek Bacteroides/Prevotella (1 i 13 tyg); 7) odsetek Bifidobakterii (1 tydz.); 8) odsetek Enterobacteriaceae (1 i 13 tyg); 9) odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides (1 i 13 tyg.); 10) odsetek Lactobacillus/enterokoki (1 i 13 tyg); 11) pH stolca (13 tyg); 12) zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu – kwas masłowy, kwas octowy, kwas propionowy, kwas walerianowy (1 i 13 tyg); 13) zawartość rozgałęzionych kwasów tłuszczowych w stolcu – kwas izobutyłowy i kwas izowalerianowy (13 tydz.); 4) zawartość mleczanu w stolcu – D-mleczan (1 tydz), L-mleczan (1 i 13 tyg).

5.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa opartej na dodatkowych danych z badań oceniających efektywność preparatów podobnych do ocenianej interwencji pod względem zawartości probiotyku (*Bifidobacterium breve*) zamieszczono wyniki następujących prób klinicznych z randomizacją:

- *Burks 2015* i *NTR3979*, w których populację stanowiły niemowlęta z alergią na mleko krowie objęte postępowaniem dietetycznym z udziałem formuły opartej o aminokwasy (AAF) z dodatkiem *B.breve* oraz prebiotyku (GOS/FOS) lub AAF bez synbiotyku;
- *ATOS (Abrahamse-Berkeveld 2016)* oraz *Harvey 2014*, obejmujące populację zdrowych dzieci, przy czym w próbie klinicznej *ATOS* podawano preparat na bazie hydrolizatu białka serwatkowego z prebiotykiem (scGOS/lcFOS) oraz probiotykiem (*Bifidobacterium breve* M-16V) lub eHF bez dodatku synbiotyku. Natomiast w próbie klinicznej *Harvey 2014* stosowano AAF+ *B.breve*+ scGOS/lcFOS vs preparat aminokwasowy bez synbiotyku.

W badaniu *Taniuchi 2005*, w którym pacjentom pediatrycznym z nadwrażliwością na mleko krowie z atopowym zapaleniem skóry podawano formułę opartą o eHF (hydrolizat kazeiny) z *B.breve* oraz rafinozą (prebiotyk) lub eHF bez synbiotyku, finalnie nie zamieszczono wyników z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa.

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna oraz dodatkowe dane.

W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności preparatów innych niż Bebilon Pepti Syneo zawierających probiotyk w postaci bakterii *B.breve*.

Tabela 9. Ocenę bezpieczeństwa dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (*Burks 2015*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH [95% CI]*	Wartość p*			
Utrata pacjentów z badania	<i>Burks 2015</i>	AAF +synb	16 tyg.	54	11 (20,4)*	1,34 (0,51; 3,54)	nd	0,56			
		AAF		56	9 (16,1)*						
		Z powodu sAEs:		AAF +synb	54	6 (11,1)*	2,21 (0,52; 9,32)	nd	0,28		
		AAF		56	3 (5,4)*						
		Inne przyczyny		AAF +synb	54	5 (9,3)*	0,85 (0,24; 2,97)	nd	0,80		
				AAF	56	6 (10,7)*					
					AAF +synb		54	43 (80)	1,85 (0,78; 4,41)	nd	NS

Zdarzenia niepożądane ogółem		AAF	56	38 (68)	Obliczone 0,16		
Zdarzenia niepożądane	Łagodne	AAF +synb	54	24 (44)	2,40 (1,07; 5,39)	6 (3; 50)	0,03
	Umiarkowane	AAF	56	14 (25)	0,68 (0,30; 1,55)	nd	0,36
		AAF +synb	54	14 (26)			
	Ciężkie	AAF	56	19 (34)	1,04 (0,28; 3,82)	nd	0,95
		AAF +synb	54	5 (9)			
	Ogólne zaburzenia pracy organizmu	AAF	56	5 (9)	0,71 (0,21; 2,41)	nd	0,59
Zaburzenia rozwoju płodu	AAF +synb	54	0 (0)	Peto	nd	0,33	
	AAF	56	1 (2)	0,14 (0,003; 7,07)	nd	0,33	
AEs żołądkowo- jelitowe	Ogółem:	AAF +synb	54	23 (43)	1,57 (0,72; 3,41)	nd	0,26
	Biegunki	AAF	56	18 (32)	7,71 (1,64; 36,36)	6 (4; 16)	0,01
Zaburzenia słuchu i uładu przedstonkowego	AAF +synb	54	12 (22)				
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	AAF	56	2 (4)	0,51 (0,05; 5,79)	nd	0,59
Zaburzenia układu mięśniowo- szkieletowego		AAF +synb	54	1 (2)	2,12 (0,19; 24,03)	nd	0,55
	AAF	56	2 (4)				
Zaburzenia noworodkowe i niemowlęce	AAF +synb	54	1 (2)	Peto	nd	0,31	
	AAF	56	0 (0)	7,67 (0,15; 386,71)	nd	0,33	
Zaburzenia noworodkowe i niemowlęce	AAF +synb	54	0 (0)	Peto	nd	0,33	

	AAF	56	1 (2)	0,14 (0,003; 7,07)		
Zaburzenia krzepnięcia krwi	AAF +synb	54	1 (2)	1,04 (0,06; 17,02)	nd	0,98
	AAF	56	1 (2)			
Zaburzenia psychiczne	AAF +synb	54	2 (4)	2,12 (0,19; 24,03)	nd	0,55
	AAF	56	1 (2)			
Zaburzenia odporności	AAF +synb	54	12 (22)	0,78 (0,33; 1,87)	nd	0,58
	AAF	56	15 (27)			
Infekcje	AAF +synb	54	1 (2)	0,09 (0,01; 0,70)	7 (4; 19)	0,02
	AAF	56	10 (18)			
Zaburzenia układu oddechowego	AAF +synb	54	29 (54)	1,66 (0,78; 3,54)	nd	0,19
	AAF	56	23 (41)			
<i>Secondary terms</i>	AAF +synb	54	3 (6)	7,97 (0,81; 78,24)	nd	0,08
	AAF	56	0 (0)			
Zaburzenia w obrębie skóry	AAF +synb	54	20 (37)	1,77 (0,78; 4,00)	nd	0,17
	AAF	56	14 (25)			
Zaburzenia w obrębie układu moczowego	AAF +synb	54	0 (0)	Peto	nd	0,09
	AAF	56	3 (5)	0,14 (0,01; 1,33)		
Zaburzenia wzroku	AAF +synb	54	1 (2)	0,33 (0,03; 3,31)	nd	0,35
	AAF	56	3 (5)			
Konieczność stosowania leków	AAF +synb	54	2* (4)	0,18 (0,04; 0,85)	8 (4; 35)	0,03
Leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego.	AAF	56	10* (18)			

Antybiotyki systemowe	AAF +synb	54	9* (17)	0,39 (0,16; 0,96)	6 (4; 74)	0,04
	AAF	56	19* (34)			
Amoksylicyna	AAF +synb	54	5* (9)	0,22 (0,07; 0,63)	5 (3; 12)	0,005
	AAF	56	18* (32)			
Objawy alergiczne – inne	AAF +synb	54	bd	Brak różnic pomiędzy grupami		NS
	AAF	56	bd			
Spożycie formuły	AAF +synb	54	bd	Brak danych liczbowych – porównywalne spożycie formuł w obu grupach		
	AAF	56	bd			
Częstotliwość wypróżnień (liczba wypróżnień dziennie)	AAF +synb	54	bd	Brak różnic pomiędzy grupami		NS
	AAF	56	bd			
Konsystencja stolca	AAF +synb	54	d	Brak różnic pomiędzy grupami		NS
	AAF	56	bd			
Kolor stolca	AAF +synb	54	bd	W grupie interwencji ocenianej preferowany kolor stolca występował istotnie częściej aniżeli w grupie kontrolnej: tyg. 0-2: p = 0,014, tyg. 2-4: p = 0,010, tyg. 4-12: p = 0,008		
	AAF	56	bd			

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **W części z badań, spożycie formuły traktowane jest jako parametr oceny bezpieczeństwa – zakłada się, że dzieci, które dobrze tolerowały preparat spożywały go prawdopodobnie więcej. Można więc pokusić się o wniosek: większy pobór formuły = lepsza tolerancja leku. ^^Wśród innych przyczyn utraty pacjentów z badania wymieniono: wycofanie zgody, utracone dane, naruszenie protokołu, utrata z okresu obserwacji, inne nieokreślone przyczyny. AEs związane z leczeniem = zdecydowanie, prawdopodobnie lub możliwy związek. AEs niezwiązane z leczeniem = mało prawdopodobne lub niezwiązane.

Na podstawie analizy przeprowadzonej w oparciu o dane pochodzące z próby klinicznej *Burks 2015* wykazano, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy porównywanymi grupami (AAF+synb vs AAF) na korzyść interwencji na bazie aminokwasów z dodatkiem synbiotyku (w tym B.breve) wystąpiły w przypadku następujących punktów końcowych:

- 1) Infekcje (16 tyg.);
- 2) Konieczność stosowania leków - leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego, antybiotyki systemowe, amoksylicyna (16 tyg.);
- 3) Kolor stolca (0-2, 2-4, 4-12 tyg) (rozpatrywane w badaniu *Burks 2015* jako parametr oceny bezpieczeństwa).

Częstości wystąpienia w trakcie trwania badania (16 tyg.) zdarzeń niepożądanych o łagodnym charakterze oraz zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych – biegunka były w sposób statystycznie istotny wyższe w grupie pacjentów, którym podawano preparat na bazie aminokwasów z synbiotykiem w porównaniu z AAF bez synbiotyku. Interpretując powyższe wyniki, należy mieć na uwadze szerszy kontekst, tj. podział zdarzeń niepożądanych ze względu na ich charakter, a mianowicie: łagodny, umiarkowany i ciężki. W przypadku AEs o łagodnym charakterze, rzeczywiście istotnie częściej notowano ich wystąpienie w grupie AAF+synb, natomiast w grupie AAF raportowano częściej AEs umiarkowanym charakterze (brak istotnych statystycznie różnic), z kolei ciężkie AEs notowano równie często w obu grupach. Innymi słowy wyższa częstość raportowania AEs o łagodnym charakterze w populacji otrzymującej AAF+synb wynika bezpośrednio z faktu, iż pozostałe zdarzenia niepożądane, tj. o umiarkowanym i ciężkim przebiegu łącznie notowano częściej w grupie AAF bez synbiotyku.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, w analizowanym okresie obserwacji (16 tyg.) odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) utrata pacjentów z badania – ogółem, z powodu AEs, z innych przyczyn; 2) zdarzenia niepożądane ogółem; 3) zdarzenia niepożądane – umiarkowane; 4) zdarzenia niepożądane – ciężkie; 5) ogólne zaburzenia pracy organizmu; 6) AEs żołądkowo-jelitowe ogółem, 7) zaburzenia słuchu i układu przedsionkowego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania; 8) zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego; 9) zaburzenia noworodkowe i niemowlęce 10) zaburzenia krzepnięcia krwi; 11) zaburzenia psychiczne; 12) zaburzenia odporności; 13) zaburzenia układu oddechowego; 14) zaburzenia w obrębie skóry; 15) zaburzenia w obrębie układu moczowego; 16) zaburzenia wzroku; 17) objawy alergiczne – inne; 18) częstotliwość wypróżnień; 19) konsystencja stolca.

Dodatkowo warto podkreślić, iż w badaniu *Burks 2015* u większości pacjentów notowano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym charakterze. Formuły zastosowane w badaniu były dobrze tolerowane a ich spożycie było porównywalne w obu grupach.

Dodatkowo raportowano 6 poważnych zdarzeń niepożądanych, z czego 2 wystąpiły w grupie, w której podawano AAF+synbiotyki, a 4 w grupie AAF. Wszystkie sAEs ocenione zostały przez autorów badania *Burks 2015*, jako niezwiązane z podaną formułą.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami raportowano w przypadku parametrów krwi: hemoglobiny, hematokrytu, RBC oraz poziom fosfatazy alkalicznej. Autorzy badania *Burks 2015* nie zaprezentowali szczegółowych danych łącznie z kierunkiem ww. różnic. Podano natomiast, że wartości, które odnotowano mieściły się w zakresach referencyjnych.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa pochodzące z badania *NTR3979* (porównanie AAF+synbiotyki vs AAF).

Tabela 10. Ocena bezpieczeństwa dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (*NTR3979*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Utrata pacjentów z badania	Ogółem	<i>NTR3979</i>	AAF +synb	35	7 (20,0)*	2,00 (0,53; 7,56)	nd	0,31
			AAF	36	4 (11,1)*			
			AAF +synb	35	3* (8,6)*	Peto	nd	0,08

Z powodu AEs	AAF	36	0 (0)	8,07 (0,81; 80,22)		
	AAF +synb	35	2 (5,6)*	0,67 (0,10; 4,25)	nd	0,67
Wycofanie zgody	AAF	36	3 (8,3)*			
Inne	AAF +synb	35	2 (5,6)*	2,12 (0,18; 24,51)	nd	0,55
	AAF	36	1 (2,8)*			
Zdarzenia niepożądane	AAF +synb	35	20 (57,1)	0,75 (0,29; 1,96)	nd	0,56
	AAF	36	23 (65,7)			
Ciężkość zdarzeń niepożądanych	AAF +synb	35	15 (42,9)	1,05 (0,41; 2,69)	nd	0,92
	AAF	36	15 (42,9)			
Łagodne	AAF +synb	35	4 (11,4)	0,54 (0,14; 2,02)	nd	0,36
	AAF	36	7 (20,0)			
Umiarkowane	AAF +synb	35	1 (2,9)	1,03 (0,06; 17,13)	nd	0,98
	AAF	36	1 (2,9)			
Ciężkie	AAF +synb	35	11 (31,4)	0,81 (0,30; 2,17)	nd	0,68
	AAF	36	13 (37,1)			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	AAF +synb	35	10 (28,6)	0,80 (0,29; 2,19)	nd	0,67
Infekcje i zarażenia	AAF	36	12 (34,3)			
Klęskotwórek	AAF +synb	35	21 (60,0)	0,43 (0,15; 1,21)	nd	0,11
	AAF	36	28 (80,0)			
Konieczność stosowania leków wspomagających	AAF +synb	35	3 (8,6)	0,19 (0,05; 0,74)	5 (3; 15)	0,02
	AAF	36	12 (34,4)			
Przeciwniekwyjne podawane systemowo	AAF +synb	35	3 (8,6)			
	AAF	36	12 (34,4)			

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Średnia (sD)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Spożycie formuły, ml/dzień	NTR3979	AAF+synb	35	1 tydz.	602 (247)	-25,00 (-130,74; 80,74)	0,64
		AAF	36		627 (205)		
		AAF+synb	35	4 tyg.	629 (213)	-31,00 (-136,00; 74,00)	0,56
		AAF	36		660 (238)		
		AAF+synb	35	8 tyg.	652 (176)	13,00 (-77,53; 103,53)	0,78
		AAF	36		639 (212)		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^Ciężkie AEs, które zanotowano w obu grupach to: zaburzenia karmienia w grupie AAF+synb oraz ostre zapalenie oskrzelików i zaburzenia żywienia w AAF

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania NTR3979 należy wnioskować, iż w sposób statystycznie istotny rzadziej w grupie AAF+synb w porównaniu do AAF notowano konieczność systemowego stosowania leków przeciwnieinfekcyjnych.

Ponadto analiza wyników wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (AAF+synbiotyki vs AAF) w ocenie następujących punktów końcowych dla 8-tygodniowego okresu obserwacji: 1) konieczność stosowania jakichkolwiek leków wspomagających; 2) utrata pacjentów z badania ogółem oraz ze względu na poszczególne przyczyny (a powodu AEs, wycofanie zgody, inne); 3) zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na: łagodne, umiarkowane oraz ciężkie; 4) zaburzenia żołądkowo-jelitowe; 5) infekcje i zarażenia; 6) spożycie formuły.

Szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa stosowania AAF+synbiotyki vs AAF w oparciu o wyniki badania Harvey 2014 przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Ocena bezpieczeństwa dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (Harvey 2014)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Pobór formuły, liczba dni	Harvey 2014	AAF +synb	16 tyg.	59	75,5 (51,5)	-3,60 (-21,32; 14,12)	0,69
		AAF		56	79,1 (45,4)		
Pobór formuły, liczba uncji na dzień	Harvey 2014	AAF +synb	16 tyg.	59	11,8 (4,3)	0,60 (-0,95; 2,15)	0,45
		AAF		56	11,2 (4,2)		

Punkt końcowy		Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*																																																																																																					
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	Harvey 2014	AAF +synb	16 tyg.	59	37 (63)	0,24 (0,09; 0,62)	5 (3; 11)	0,003																																																																																																					
			AAF		56	49 (88)				Zdarzenia niepożądane, liczba zdarzeń	Lekkie	AAF +synb	16 tyg.	59	84	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń			Umiarkowane	AAF	56	113	AAF +synb	59	35	Ciężkie	AAF	56	57	AAF +synb	59	4	AAF	56	4	Utrata pacjentów z badania	Ogółem	AAF +synb	Harvey 2014	16 tyg.	59	27 (45,8)*	1,78 (0,83; 3,81)	nd	0,14	Z powodu AEs	AAF	56	18 (32,1)*	AAF +synb	59	12 (20,3)*	1,17 (0,46; 2,98)	nd	0,74	AAF	56	10 (17,9)*	Wycofanie zgody	AAF +synb	59	13 (22,0)*	1,98 (0,73; 5,39)	nd	0,18	AAF	56	7 (12,5)*	Utrata z okresu follow-up	AAF +synb	59	2 (3,4)*	1,93 (0,17; 21,90)	nd	0,60	AAF	56	1 (1,8)*	Punkt końcowy		Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Zdarzenia niepożądane ogółem; liczba zdarzeń	Związane z leczeniem	Harvey 2014	AAF +synb	16 tyg.	59	33	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń			AAF	56	51	AAF +synb	59	90	AAF	56	123			Niezwiązane z leczeniem
Zdarzenia niepożądane, liczba zdarzeń	Lekkie		AAF +synb	16 tyg.	59	84	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń																																																																																																							
	Umiarkowane		AAF		56	113																																																																																																								
			AAF +synb		59	35																																																																																																								
	Ciężkie		AAF		56	57																																																																																																								
			AAF +synb		59	4																																																																																																								
	AAF		56		4																																																																																																									
Utrata pacjentów z badania	Ogółem		AAF +synb	Harvey 2014	16 tyg.	59	27 (45,8)*	1,78 (0,83; 3,81)	nd	0,14																																																																																																				
	Z powodu AEs		AAF			56	18 (32,1)*																																																																																																							
		AAF +synb	59			12 (20,3)*	1,17 (0,46; 2,98)	nd	0,74																																																																																																					
	AAF	56	10 (17,9)*																																																																																																											
	Wycofanie zgody	AAF +synb	59			13 (22,0)*	1,98 (0,73; 5,39)	nd	0,18																																																																																																					
		AAF	56			7 (12,5)*																																																																																																								
	Utrata z okresu follow-up	AAF +synb	59			2 (3,4)*	1,93 (0,17; 21,90)	nd	0,60																																																																																																					
		AAF	56			1 (1,8)*																																																																																																								
Punkt końcowy		Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*																																																																																																					
Zdarzenia niepożądane ogółem; liczba zdarzeń	Związane z leczeniem	Harvey 2014	AAF +synb	16 tyg.	59	33	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń																																																																																																							
			AAF		56	51																																																																																																								
	AAF +synb		59		90																																																																																																									
	AAF		56		123																																																																																																									
		Niezwiązane z leczeniem																																																																																																												

Zaburzenia apetytu	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	Peto	nd	0,33
		AAF	56	0	7,02 (0,14; 354,42)		
Zaburzenia układu limfatycznego oraz krwi	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
Zaburzenia układu limfatycznego oraz krwi	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
Zaburzenia układu limfatycznego oraz krwi	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	0	0,13 (0,01; 2,04)	nd	0,15
		AAF	56	2 (4)			
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	3 (5)	0,38 (0,09; 1,53)	nd	0,17
		AAF	56	7 (13)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Peto	nd	0,31
		AAF	56	1 (2)	0,13 (0,003; 6,47)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	2 (3)	0,46 (0,08; 2,60)	nd	0,38
		AAF	56	4 (7)			
Zaburzenia systemu nerwowego	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
Zaburzenia systemu nerwowego	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	Peto	nd	0,33
		AAF	56	0			

	Niezwiązane z leczeniem	AAF	56	0	7,02 (0,14; 354,42)		
Uszkodzenia słuchu i błędnika	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Peto	nd	0,31
		AAF	56	1 (2)	0,13 (0,003; 6,47)		
Zaburzenia wzroku	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	3 (5)	0,45 (0,11; 1,88)	nd	0,27
		AAF	56	6 (11)			
Zaburzenia atoniczne i hipotomiczne (hypomotility) układu żołądkowo- jelitowego / Zaburzenia napięcia mięśniowego układu żołądkowo- jelitowego	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	Peto	nd	0,33
		AAF	56	0	7,02 (0,14; 354,42)		
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	21 (36)	0,52 (0,24; 1,09)	nd	0,08
		AAF	56	29 (52)			
	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	3 (5)	0,55 (0,12; 2,40)	nd	0,42
		AAF	56	5 (9)			
Zmniejszony apetyt	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	Peto	nd	0,33
		AAF	56	0	7,02 (0,14; 354,42)		
	Niezwiązane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
Ból brzucha		AAF +synb	59	2 (3)	Peto	nd	0,17

	Związane z leczeniem	AAF	56	0	7,15 (0,44; 115,75)		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Peto	nd	0,31
Abdominal feces	Związane z leczeniem	AAF	56	1 (2)	0,13 (0,003; 6,47)		
		AAF +synb	59	0	Peto		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF	56	1 (2)	0,13 (0,003; 6,47)		
		AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
Zaparcia	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	2 (3)	0,12 (0,03; 0,54)		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF	56	13 (23)	6 (4; 13)		
Biegunka	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	0,47 (0,04; 5,28)		
		AAF	56	2 (4)	nd		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	2 (3)	1,93 (0,17; 21,90)		
		AAF	56	1 (2)	nd		
Twardy stolec	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	0,95 (0,06; 15,54)		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF	56	1 (2)	nd		
Wzdęcia żołądka	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Peto		
		AAF	56	1 (2)	0,13 (0,003; 6,47)		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0	nd		
Wzdęcia żołądka	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	12 (20)	1,04 (0,42; 2,61)		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF	56	11 (20)	nd		
		AAF +synb	59	1 (2)	Peto		
					nd	0,33	

	Niezwiazane z leczeniem	AFF	56	0	7,02 (0,14; 354,42)				
Nieżyt żołądka i jelit	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	2 (3)	1,93 (0,17; 21,90)	nd	0,60		
		AAF	56	1 (2)					
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	0,47 (0,04; 5,28)	nd	0,54		
		AAF	56	2 (4)					
Choroba refluksowa żołądkowo-przelykowa	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	2 (3)	0,62 (0,10; 3,86)	nd	0,61		
		AAF	56	3 (5)					
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	2 (3)	0,46 (0,08; 2,60)	nd	0,38		
		AAF	56	4 (7)					
Ślinienie się dziecka (infantile spitting up)	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	2 (3)	0,62 (0,10; 3,86)	nd	0,61		
		AAF	56	3 (5)					
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.				
		AAF	56	0					
Wymioty	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	4 (7)	0,95 (0,23; 3,98)	nd	0,94		
		AAF	56	4 (7)					
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	Peto				
		AAF	56	0				7,02 (0,14; 354,42)	nd
Drażliwość	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	0,18 (0,02; 1,56)	nd	0,12		
		AAF	56	5 (9)					
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Peto				
		AAF	56	1 (2)				0,13 (0,003; 6,47)	nd
Odwodnienie		AAF +synb	59	0	Peto			nd	0,31

	Związane z leczeniem	AAF	56	1 (2)	0,13 {0,003; 6,47}		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
Egzema	Związane z leczeniem	AAF	56	0	Peto	nd	0,15
		AAF +synb	59	0	0,13 (0,01; 2,04)		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF	56	2 (4)	0,95 (0,13; 6,97)	nd	0,96
		AAF +synb	59	2 (3)	Peto		
Nieprawidłowy zapach skóry	Związane z leczeniem	AAF	56	1 (2)	0,13 (0,003; 6,47)	nd	0,31
		AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF	56	0	Peto		
		AAF +synb	59	0	0,12 (0,01; 1,21)	nd	0,07
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Związane z leczeniem	AAF	56	3 (5)	0,39 (0,15; 1,01)	nd	0,052
		AAF +synb	59	8 (14)	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF	56	16 (29)	Peto		
		AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Związane z leczeniem	AAF	56	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF +synb	59	7 (12)	0,94 (0,31; 2,88)	nd	0,92
	Niezwiazane z leczeniem	AAF	56	7 (13)	Peto		
		AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Związane z leczeniem	AAF	56	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	2 (3)	Peto	nd	0,17

	Niezwiazane z leczeniem	AAF	56	0	7,15 (0,44; 115,75)		
Cięża, okres połogu i okres okołoporodowy	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	5 (8)	0,94 (0,26; 3,46)	nd	0,93
		AAF	56	5 (9)			
Nieprawidłowości w badaniach dodatkowych	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	0,47 (0,04; 5,28)	nd	0,54
		AAF	56	2 (4)			
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Peto	nd	0,31
		AAF	56	1 (2)	0,13 (0,003; 6,47)		
Zakażenia i zarażenia	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Nie przeprowadzono obliczeń. Brak różnic pomiędzy grupami.		
		AAF	56	0			
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	15 (25)	0,49 (0,22; 1,08)	nd	0,08
		AAF	56	23 (41)			
Zaburzenia ogólne i reakcje miejscowe w miejscu podania	Związane z leczeniem	AAF +synb	59	1 (2)	0,18 (0,02; 1,56)	nd	0,12
		AAF	56	5 (9)			
	Niezwiazane z leczeniem	AAF +synb	59	0	Peto	nd	0,07
		AAF	56	3 (5)	0,12 (0,01; 1,21)		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **[niemowlę cierpiało na ciężkie wymioty i zapalenie węzłów chłonnych]. Zgłaszano także jako poważne zdarzenie niepożądane (sAE), jedyne sAE w badaniu; ^^wśród innych przyczyn utraty pacjentów z badania wymieniono: wycofanie zgody, utracone dane, naruszenie protokołu utrata z okresu obserwacji, inne nieokreślone przyczyny; AEs związane z leczeniem = zdecydowani, prawdopodobnie lub możliwy związek. AEs niezwiązane z leczeniem = mało prawdopodobne lub niezwiązane.

Mając na uwadze analizę powyższych danych z badania *Harvey 2014*, należy stwierdzić, iż statystycznie istotnie częściej notowano zdarzenia niepożądane ogółem oraz zaparcia związane z leczeniem w grupie AAF bez synbiotyku aniżeli w przypadku dzieci, którym podawano preparat na bazie aminokwasów z dodatkiem *B. breve* jako probiotyk w trakcie 16 analizowanych tygodni.

Nie raportowano żadnych efektów zdrowotnych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, w których wystąpiłyby statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść AAF bez synbiotyku.

Brak statystycznie istotnych różnic w ocenianym okresie obserwacji (16 tyg) odnotowano natomiast w przypadku następujących punktów końcowych: 1) pobór formuły, liczba dni; 2) pobór formuły, liczba uncji na dzień – może świadczyć o porównywalnej tolerancji obu preparatów; 3) zaburzenia apetytu związane i niezwiązane z leczeniem (brak zdarzeń w obu grupach); 4) zaburzenia układu limfatycznego oraz krwi związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 5) zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 6) zaburzenia metabolizmu i odżywiania związane i niezwiązane z leczeniem (brak zdarzeń w obu grupach); 7) zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 8) zaburzenia systemu nerwowego związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 9) uszkodzenia słuchu i błędnika związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 10) zaburzenia wzroku związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 11) zaburzenia atoniczne i hipotomiczne (hypomotility) układu żołądkowo-jelitowego/zaburzenia napięcia mięśniowego układu żołądkowo-jelitowego związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 12) zaburzenia żołądkowo-jelitowe związane i niezwiązane z leczeniem; 13) zmniejszony apetyt związany i niezwiązany z leczeniem; 14) ból brzucha związany i niezwiązany z leczeniem; 15) abdominalny fęces związany i niezwiązany z leczeniem (brak zdarzeń w obu grupach); 16) zaparcia niezwiązane z leczeniem; 17) biegunka związana i niezwiązana z leczeniem; 18) twarde stolce związany i niezwiązany z leczeniem (brak zdarzeń w obu grupach); 19) wzdęcia żołądka związane i niezwiązane z leczeniem; 20) nieżyt żołądka i jelit związany i niezwiązany z leczeniem; 21) choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa związana i niezwiązana z leczeniem; 22) ślinienie się związane i niezwiązane z leczeniem; 23) wymioty związane i niezwiązane z leczeniem; 24) drażliwość związana i niezwiązana z leczeniem; 25) odwodnienie związane i niezwiązane z leczeniem (brak zdarzeń w obu grupach); 26) egzema związana i niezwiązana z leczeniem; 27) nieprawidłowy zapach skóry związany i niezwiązany z leczeniem (brak zdarzeń w obu grupach); 28) zaburzenia skóry i tkanki podskórnej związane i niezwiązane z leczeniem; 29) zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 30) zaburzenia układu rozrodczego rodno i piersi związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 31) ciąża, okres połogu i okres okołoporodowy związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 32) nieprawidłowości w badaniach dodatkowych związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 33) urazy, zatrucia i powikłania proceduralne związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 34) zakażenia i zarażenia związane (brak zdarzeń w obu grupach) i niezwiązane z leczeniem; 35) zaburzenia ogólne i reakcje miejscowe w miejscu podania związane i niezwiązane z leczeniem; 36) utrata pacjentów z badania – ogółem, z powodu AEs, wycofanie zgody, utrata z okresu *follow-up*.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki parametrów z zakresu bezpieczeństwa pochodzące z badania ATOS (porównanie eHF+synbiotyku vs eHF).

Tabela 12. Ocena bezpieczeństwa dla porównania eHF +synbiotyku vs eHF (ATOS)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Dzienne spożycie formuły, ml/d	ATOS	0 – 4 tyg	eHF+synb	45	672 (108)	-17,00 (-59,73; 25,73)	0,44
			eHF	57	689 (111)		
		4 - 8 tyg	eHF+synb	45	758 (110)	0,00 (-48,52; 48,52)	1,00
			eHF	57	758 (140)		
		8 – 13 tyg	eHF+synb	45	796 (101)	1,00 (-38,30; 40,30)	0,96
			eHF	57	795 (100)		
Częstotliwość wypróżnień, n/dobę	ATOS	0 – 4 tyg	eHF+synb	95	1,4 (0,97)	-0,10 (-0,36; 0,16)	0,46
			eHF	105	1,5 (0,93)		
		4 - 8 tyg	eHF+synb	77	1,2 (0,72)	0,00 (-0,22; 0,22)	1,00
			eHF	79	1,2 (0,65)		
		8 – 13 tyg	eHF+synb	74	1,1 (0,59)	-0,10 (-0,29; 0,09)	0,29
			eHF	74	1,2 (0,56)		
Nasilenie biegunki	ATOS	0 – 4 tyg	eHF+synb	89	0,1 (0,3)	0,00 (-0,09; 0,09)	1,00
			eHF	101	0,1 (0,3)		
		4 - 8 tyg	eHF+synb	71	0,0 (0,2)	0,00 (-0,05; 0,05)	1,00
			eHF	76	0,0 (0,1)		
		8 – 13 tyg	eHF+synb	68	0,0 (0,1)	0,00 (-0,03; 0,03)	1,00
			eHF	71	0,0 (0,1)		
Nasilenie zaparć [§]	ATOS	0 – 4 tyg	eHF+synb	89	0,1 (0,5)	-0,10 (-0,26; 0,06)	0,21
			eHF	103	0,2 (0,6)		
		4 - 8 tyg	eHF+synb	71	0,0 (0,2)	0,00 (-0,05; 0,05)	1,00

	eHF	76	0,0 (0,1)		
	eHF+synb	68	0,0 (0,0)		
8 – 13 tyg	eHF	71	0,0 (0,1)	Brak różnic	NS
	eHF+synb	89	0,2 (0,6)		
0 – 4 tyg	eHF	103	0,2 (0,6)	0,00 (-0,17; 0,17)	1,00
	eHF+synb	72	0,1 (0,4)		
4 – 8 tyg	eHF	79	0,2 (0,6)	-0,10 (-0,26; 0,06)	0,23
	eHF+synb	68	0,0 (0,2)		
8 – 13 tyg	eHF	72	0,0 (0,2)	0,00 (-0,07; 0,07)	1,00
	eHF+synb	90	0,1 (0,3)		
0 – 4 tyg	eHF	103	0,2 (0,6)	-0,10 (-0,23; 0,03)	0,14
	eHF+synb	72	0,1 (0,3)		
4 – 8 tyg	eHF	77	0,1 (0,3)	0,00 (-0,10; 0,10)	1,00
	eHF+synb	68	0,1 (0,2)		
8 – 13 tyg	eHF	71	0,0 (0,2)	0,10 (0,03; 0,17)	0,003
	eHF+synb	91	0,8 (0,8)		
0 – 4 tyg	eHF	106	0,8 (0,7)	0,00 (-0,21; 0,21)	1,00
	eHF+synb	74	0,7 (0,7)		
4 – 8 tyg	eHF	79	0,7 (0,7)	0,00 (-0,22; 0,22)	1,00
	eHF+synb	71	0,7 (0,7)		
8 – 13 tyg	eHF	74	0,7 (0,8)	0,00 (-0,24; 0,24)	1,00
	eHF+synb	91	0,9 (0,9)		
0 – 4 tyg	eHF	105	0,8 (0,8)	0,10 (-0,14; 0,34)	0,41
	eHF+synb				

	4 - 8 tyg	eHF+synb	75	0,8 (0,8)	0,10 (-0,15; 0,35)	0,44
		eHF	79	0,7 (0,8)		
	8 - 13 tyg	eHF+synb	71	0,6 (0,8)	0,10 (-0,13; 0,33)	0,40
		eHF	74	0,5 (0,6)		
Nasilenie odpieluszkowego podrażnienia skóry	0 - 4 tyg	eHF+synb	88	0,0 (0,3)	-0,10 (-0,19; -0,02)	0,02
		eHF	103	0,1 (0,3)		
	4 - 8 tyg	eHF+synb	71	0,1 (0,3)	0,00 (-0,08; 0,08)	1,00
		eHF	77	0,1 (0,2)		
	8 - 13 tyg	eHF+synb	68	0,1 (0,3)	0,00 (-0,10; 0,10)	1,00
		eHF	73	0,1 (0,3)		
Konsystencja stolca**	0 - 4 tyg	eHF+synb	95	2,2 (0,8)	-0,10 (-0,31; 0,11)	0,035^{***}
		eHF	105	2,3 (0,7)		
	4 - 8 tyg	eHF+synb	77	2,1 (0,5)	-0,10 (-0,27; 0,07)	0,26
		eHF	79	2,2 (0,6)		
	8 - 13 tyg	eHF+synb	74	2,1 (0,5)	-0,10 (-0,28; 0,08)	0,27
		eHF	74	2,2 (0,6)		
Częstotliwość płaczu [^]	13 tyg	eHF+synb	93	4,1 (1,9)	0,00 (-0,56; 0,56)	1,00
		eHF	101	4,1 (2,1)		
Ocena snu [^]	13 tyg	eHF+synb	94	7,2 (1,9)	0,10 (-0,45; 0,65)	0,72
		eHF	101	7,1 (2,0)		
Obecność objawów atopowych	13 tyg	eHF+synb	100	bd	Brak różnic	NS
		eHF	111	bd		

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*		
Zdarzenia niepożądane	13tyg	eHF+synb	100	15* (15,0)	0,76 (0,37; 1,56)	nd	0,45		
		eHF	111	21* (19,8)					
Niezwiązane z infekcją choroby lub AEs w obrębie górnych dróg oddechowych	13tyg	eHF+synb	100	8* (8,0)	4,74 (0,98; 22,87)	17 (9; 301)	0,049 ^{^^}		
		eHF	111	2* (1,8)					
Choroby związane z AEs	13tyg	eHF+synb	100	bd	Brak różnic pomiędzy grupami		NS		
		eHF	111	bd					
Parametry krwi	13tyg	eHF+synb	100	bd	Brak różnic pomiędzy grupami		NS		
		eHF	111	bd					
Utrata pacjentów z badania	13 tyg	Ogółem		eHF+synb	100	55 (55)*	1,29 (0,75; 2,22)	nd	0,36
				eHF	111	54 (48,6)*			
		Stosowanie antybiotyków		eHF+synb	100	5 (5,0)*	1,41 (0,37; 5,40)	nd	0,62
				eHF	111	4 (3,6)*			
		Hospitalizacja		eHF+synb	100	0 (0)	Peto	nd	0,34
				eHF	111	1 (1,0)*			
		Odmowa przyjmowania formuły		eHF+synb	100	5 (5,0)*	0,92 (0,27; 3,12)	nd	0,90
				eHF	111	6 (5,4)*			
		Niezaspokojenie głodu		eHF+synb	100	4 (4,0)*	0,88 (0,23; 3,39)	nd	0,85
				eHF	111	5 (4,5)*			
		Atopowe zapalenie skóry		eHF+synb	100	2 (2,0)*	Peto	nd	0,14
				eHF	111	0 (0)			

Wycofanie zgody	eHF +synb	100	1 (1,0)*	0,55 (0,05; 6,17)	nd	0,63
	eHF	111	2 (1,8)*			
Płacz	eHF +synb	100	0 (0)	Peto 0,15 (0,01; 2,39)	nd	0,18
	eHF	111	2 (1,8)*			
Zaparcie	eHF +synb	100	4 (4,0)*	0,88 (0,23; 3,39)	nd	0,86
	eHF	111	5 (4,5)*			
Biegunka	eHF +synb	100	2 (2,0)*	2,25 (0,20; 25,14)	nd	0,51
	eHF	111	1 (0,9)*			
Wymioty	eHF +synb	100	2 (2,0)*	0,23 (0,05; 1,10)	nd	0,07
	eHF	111	9 (8,1)*			
Ból brzucha	eHF +synb	100	1 (1,0)*	0,55 (0,05; 6,17)	nd	0,63
	eHF	111	2 (1,8)*			
Inne przyczyny	eHF +synb	100	1 (1,0)*	0,55 (0,05; 6,17)	nd	0,63
	eHF	111	2 (1,8)*			

& - test t; # test Fisher's; *oszacowano na podstawie dostępnych danych; **Punktacja: 1 = wodnisty; 2 = miękki/podobny do budyniu; 3 = miękki uformowany; 4 = twardy uformowany; 5 = suche/twarde grudki; ³Punktacja: 0 = brak; 1 = łagodne; 2 = umiarkowane; 3 = ciężkie; ⁴Częstotliwość płaczu i oceny snu dokonano w oparciu o dziesięciopięciową skalę: 10 – bardzo dobry sen; 10 – bardzo częsty płacz; ⁵dane z badania, obliczenia własne tego nie potwierdziły, co wynika z doboru testu statystycznego – przyjęto wartość podaną przez autorów badania; NS – brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami

W oparciu o wyniki pochodzące z badania ATOS statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść preparatu zawierającego hydrolizat serwatkowy z dodatkiem synbiotyku (w tym B. Breve) wykazano w ocenie punktów końcowych takich jak:

- 1) konsystencja stolca (0-4 tyg.) - wg autorów badania;
- 2) Nasilenie odpieluszkowego podrażnienia skóry (0-4 tyg.);

Statystycznie istotne różnice na korzyść eHF bez synbiotyku stwierdzono w przypadku nasilenia wymiotów w okresie od 8 do 13 tyg. oraz niezwiązanymi z infekcją chorobami lub objawami w obrębie górnych dróg oddechowych (dla 13 tyg. obserwacji – wg autorów badania).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami odnotowano w ocenie następujących punktów końcowych: 1) codzienne spożycie formuły (0-4, 4-8 i 8-13 tyg); 2) częstotliwość wypróżnień (0-4, 4-8 i 8-13 tyg); 3) nasilenie biegunki (0-4, 4-8 i 8-13 tyg); 4) nasilenie zaparć (0-4, 4-8 i 8-13 tyg); 5) nasilenie kolki (0-4, 4-8 i 8-13 tyg); 6) nasilenie wymiotów (0-4, 4-8 tyg); 7) nasilenie ulewania (0-4, 4-8 i 8-13 tyg); 8) nasilenie wzdęć (0-4, 4-8 i 8-13 tyg); 9) nasilenie odpieluszkowego podrażnienia skóry (4-8, 8-13 tyg); 10) konsystencja stolca (4-8, 8-13 tyg); 11) częstotliwość płaczu (13 tyg); 12) ocena płaczu (13 tyg); 13) obecność objawów atopowych (13 tyg); 14) zdarzenia niepożądane ogółem (13 tyg); 15) choroby związane z AEs (13 tyg); 16) parametry krwi (13 tyg); 17) utrata pacjentów z badania ogółem oraz z poszczególnych przyczyn.

6. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

6.1.Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo w analizowanym wskazaniu. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

6.2.Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z etykiety produktów Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych: *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu), *Food and Drug Administration* (www.fda.gov), *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) oraz polski *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (www.urpl.gov.pl).

6.3.Ocena bezpieczeństwa na podstawie etykiety preparatu Bebilon Pepti Syneo

Na etykiecie dietetycznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo nie zamieszczono szczegółowych informacji na temat działań niepożądanych, które mogą pojawić się w czasie postępowania dietetycznego przy wykorzystaniu tego preparatu [9]. Zgodnie z informacjami zawartymi na etykiecie preparatów Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo analizowany produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego. Należy go stosować pod nadzorem lekarza i wg jego zaleceń. Ponadto Bebilon Pepti 1 Syneo może stanowić wyłączną dietę niemowląt od urodzenia [9], natomiast Bebilon Pepti 2 Syneo nie jest odpowiedni jako jedyne źródło żywienia niemowlęcia powyżej 6. miesiąca życia. Produkt ten powinien stanowić tylko część zróżnicowanej diety. Preparat Bebilon Pepti 2 Syneo nie może być stosowany jako produkt zastępujący mleko kobiece w ciągu pierwszych sześciu miesięcy życia [9].

Niewłaściwe przygotowanie i przechowywanie może stanowić zagrożenie dla zdrowia dziecka. Produkt powinien być przygotowany zawsze bezpośrednio przed spożyciem i wykorzystany w ciągu 2 godzin po przygotowaniu. Nie należy używać ponownie niewykorzystanej części pokarmu [9].

6.4.Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

Wykonano przegląd informacji na temat zdarzeń niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych: *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu), *Food and Drug Administration* (www.fda.gov), *Medicines and*

Healthcare Products Regulatory Agency (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl). Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo terapii, nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Bebilon Pepti Syneo. Wyszukiwanie wykonane zostało 8. grudnia 2017 roku z zastosowaniem nazwy handlowej produktu „Bebilon Pepti Syneo” oraz nazwy probiotyku „Bifidobacterium breve”. Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano jedynie dokument dotyczący oceny profilu bezpieczeństwa Bifidobacterium breve M-16V dodawanego do mieszanek dla niemowląt, a mianowicie „Generally Recognized As Safe (GRAS) Determination for Bifidobacterium breve M-16V in Term Infant Formulas and Exempt Term Infant Formulas” [14], który przygotowany został w 2012 roku. Znaczną część tego opracowania stanowią wyniki opublikowanych w latach 1992-2012 badań, które wykazały, iż dodanie B.breve M-16V do formuł dla niemowląt było dobrze tolerowane, nie notowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem takich preparatów. Autorzy ww. dokumentu wnioskuje, iż B. breve M-16V spełnia normy bezpieczeństwa wymienione w wytycznych Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO), dotyczących oceny stosowania drobnoustrojów jako probiotyków w żywności. Wyniki wykazały, że B. breve M-16V nie jest toksyczny lub chorobotwórczy i został uzanany jako bezpieczną część składową preparatów żywieniowych [14].

7. WNIOSKI

7.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, których unikalny skład oparty jest o białka serwatki poddane hydrolizie znacznego stopnia, odpowiednio skomponowany zestaw tłuszczów oraz węglowodanów, witaminy i minerały z dodatkiem synbiotyku, tj. opatentowanej przez firmę NUTRICIA kompozycji oligosacharydów GOS/FOS oraz *Bifidobacterium breve* należący do gatunku bakterii naturalnie występujących w jelitach niemowląt. Preparaty Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, który jest w pełni dostosowany do potrzeb żywieniowych niemowląt został porównany z formułą eHF bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

Szczegółowy opis składu analizowanego preparatu zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego oraz w tabelach zawierających szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy głównej niniejszego opracowania, tam gdzie taka charakterystyka była dostępna.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią niemowlęta i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi.

Zgodnie z informacjami zawartymi na etykietach, Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo jako w pełni hipoałergiczne preparaty mlekozastępczy stanowią kompletną mieszankę składników adekwatną do żywienia niemowląt i dzieci.

Dwie odsłony omawianego preparatu, tj. Bebilon Pepti 1 Syneo (zalecany dla niemowląt od urodzenia) oraz Bebilon Pepti 2 Syneo (dla niemowląt powyżej 6. miesiąca życia, dzieci i dorosłych) to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego do postępowania dietetycznego:

- w alergii na białka mleka krowiego oraz objawach związanych z alergią na białka mleka krowiego, tj.: objawy skórne (AZS, pokrzywka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (kolka, zaburzenia konsystencji stolca),
- w diecie eliminacyjnej w alergii pokarmowej na gluten,
- w dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych,
- w postępowaniu diagnostycznym w alergii na białka pokarmowe,
- w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: objawy skórne (AZS, pieluszkowe zapalenie skóry), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaburzenia konsystencji stolca), objawy ze strony układu oddechowego (objawy astmopodobne).

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną próbę kliniczną typu *head-to-head* z randomizacją, bezpośrednio porównującą skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji, opartej o hydrolizat białek mleka krowiego (serwatki) o znacznym stopniu hydrolizy + synbiotyku (eHF+synbiotyku), tj. *Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyk i scGOS/lcFOS- galaktooligosacharydy/fruktooligosacharydy jako prebiotyku z formułą eHF bez synbiotyku – badanie SYNBAD (*van der Aa 2010, van der Aa 2011, [REDACTED]*) w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

Dodatkowo zidentyfikowano pięć randomizowanych badań klinicznych, w których zastosowane formuły podobne są do preparatu Bebilon Pepti Syneo. Wspólnym czynnikiem była zawartość bakterii *Bifidobacterium breve M-16V* (*Burks 2015, NTR3979, Taniuchi 2005* oraz *ATOS i Harvey 2014*).

W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej dla porównania eHF+synbiotyku vs eHF w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w analizowanym wskazaniu, uwzględniono wszystkie okresy obserwacji zaprezentowane w próbie klinicznej spełniającej predefiniowane kryteria włączenia do analizy oraz badania dodatkowe poszerzające wyniki niniejszej analizy o uzupełniające dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa podawania *B. breve* jako probiotyku w preparatach dla niemowląt (również eHF nieserwatkowy – jak w badaniu *Taniuchi 2005*, czy AAF – jak w badaniach *Burks 2015*, *NTR3979* i *Harvey 2014* –zdrowe dzieci; w badaniu *ATOS* podawano eHF dzieciom zdrowym).

Głównymi punktami końcowymi z zakresu skuteczności klinicznej podstawowego badania *SYNBAD* były: zmiana liczby punktów w skali SCORAD (całkowita oraz z podziałem na domeny: obszar/zasięg zmian skórnych, natężenie zmian, objawy subiektywne odczuwane przez pacjenta, świąd, bezsenność; zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD/populacja pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne AZS), objawy astmopodobne (m.in. częste epizody świszczącego oddechu), stosowanie leków przeciwastmatycznych, zawartość bakterii w kale (w tym *Bifidobacterium*), jakość życia (oceniana wg kwestionariusza PIQoL-AD) oraz parametry wzrostu.

W badaniach dodatkowych w ramach analizy skuteczności uwzględniono natomiast m.in.: zmianę liczby punktów w skali SCORAD (*Burks 2015*, *NTR3979*), ocenę objawów alergii (*Taniuchi 2005*, *NTR3979*), parametry kału (m.in. mikroflora, w tym zawartość *Bifidobacterii*) (*Burks 2015*, *NTR3979*, *Taniuchi 2005*, *ATOS*), ocenę konsystencji i koloru stolca (*Harvey 2014*), wystąpienie kolki, wzdęć, wymiotów (*Harvey 2014*) oraz parametry wzrostu (*Burks 2015*, *Harvey 2014*, *ATOS*, *NTR3979*).

Wpływ podawania eHF z dodatkiem synbiotyku w porównaniu do eHF we wnioskowanej populacji pacjentów na profil bezpieczeństwa analizowano w badaniu *SYNBAD* na podstawie następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane ogółem oraz AEs związane z podawanym preparatem, poważne zdarzenia niepożądane, AEs w obrębie układu oddechowego, AEs żołądkowo-jelitowe oraz nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego (w tym pieluszkowe zapalenie skóry i skurcz jelit), inne infekcje, konieczność zastosowania dodatkowych leków i parametry krwi.

W badaniach ujętych w niniejszej analizie jako dodatkowe, tj. oceniające stosowanie eHF+synbiotyku vs eHF lub AAF+synbiotyku vs AAF, w populacji pacjentów z alergią/nadwrażliwością na mleko krowie lub u zdrowych dzieci, profil bezpieczeństwa analizowano w oparciu o następujące punkty końcowe: utrata pacjentów z badania (*Burks 2015*, *NTR3979*, *Harvey 2014* i *ATOS*), zdarzenia niepożądane ogółem (*Burks 2015*, *NTR3979*, *Harvey 2014*, *ATOS*) oraz AEs w podziale na łagodne/umiarkowane/ciężkie (*Burks 2015*, *NTR3979*) lub związane/niezwiązane z podawaniem preparatu (*Harvey 2014*), AEs żołądkowo-jelitowe (*Burks 2015*, *NTR3979*, *Harvey 2014*, *ATOS*), zaburzenia w obrębie skóry (*Burks 2015*, *NTR3979*), zaburzenia w obrębie układu oddechowego (*Burks 2015*, *NTR3979*), konieczność stosowania leków (*Burks 2015*, *NTR3979*), spożycie formuły (*Burks 2015*, *NTR3979*, *Harvey 2014*, *ATOS*), konsystencja i kolor stolca (*Burks 2015*, *ATOS*).

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. eHF+synbiotyku w porównaniu do eHF raportowano w ocenie następujących grup punktów końcowych ocenianych w uwzględnianej populacji pacjentów: 1) Zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD oceniana w populacji pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne AZS) w 12 tygodniowym okresie obserwacji. (Większy spadek punktacji SCORAD w tej subpopulacji pacjentów na korzyść ocenianej interwencji (eHF+synbiotyku) notowano również po 4 i 8 tyg. Analiza statystyczna nie wykazała jednak znamiennych różnic pomiędzy grupami); 2) Objawy astmopodobne w rocznym okresie obserwacji: częste epizody świszczącego oddechu (≥ 3 epizody po okresie leczenia); świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia; [REDACTED]

[REDACTED] (W większości pozostałych objawów astmopodobnych, ich występowanie częściej notowano w grupie eHF. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami); 3) Stosowanie leków przeciwastmatycznych oraz leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów; 4) Ocena immunologiczna: całkowite stężenie IgE w osoczu – podgrupa pacjentów z IgE-ujemnym dla follow-up wynoszącym 1 rok, odsetek pacjentów z IgE-dodatnim – przeciwko

alergenem sierści kota (okres obserwacji 1 rok); 5) parametry kału: obecność B. breve M-16V w kale w 1. i 12 tyg leczenia, [REDACTED]

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (dla porównania eHF+synbiotyki vs eHF), w analizowanej populacji pacjentów zanotowano w przypadku punktów końcowych z zakresu oceny parametrów kału: [REDACTED]

Analiza wyników następujących grup punktów końcowych z badania SYNBAD: 1) zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD w ocenianych okresach obserwacji, tj. 4, 8, 12 i 52 tyg. (natomiast statystycznie istotny spadek punktacji SCORAD względem wartości baseline zanotowano w obu grupach, po 12 i 52 tyg. obserwacji); 2) [REDACTED]

3) zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD/populacja pacjentów z IgE-zależną postacią atopowego zapalenia skóry w 4 i 8 tyg. leczenia; 4) [REDACTED]

5) [REDACTED]; 6) [REDACTED]; 7) całkowite stężenie IgE w osoczu w populacji ogółem (12 tyg.) oraz podgrupie pacjentów IgE-dodatnich (1 rok); 8) [REDACTED]

9) granulocyty eozynofilowe (12 tyg.); 10) [REDACTED]; 11) [REDACTED]; 12) [REDACTED]; 13) spżycie formuły w czasie trwania badania; 14) [REDACTED]

Przeprowadzona na podstawie danych z randomizowanego badania wysokiej wiarygodności, tj. SYNBAD, ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy eHF z dodatkiem synbiotyku vs eHF na korzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku punktów końcowych: 1) AEs żołądkowo-jelitowe: ≥ 1 epizodów suchych stolców, zaparcia, pieluszkowe zapalenie skóry (w okresie 12 tyg.); 2) [REDACTED]

W przypadku analizy punktu końcowego: konsystencja stolca (w ocenianych okresach obserwacji, tj. tyg. 1-4, 5-8 i 9-12. wnioskuje się, iż stosowanie eHF+synbiotyki w sposób statystycznie istotny gorzej w porównaniu z eHF, normuje konsystencję kału w badanej populacji pacjentów.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów raportowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) zdarzenia niepożądane ogółem (w 12 tyg. okresie obserwacji); 2) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (12 tyg.); 3) [REDAKTOWANE] (1 rok); 4) AEs żołądkowe-jelitowe: biegunka, nieżyt żołądka i jelit, [REDAKTOWANE] (1 rok); 5) nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego: wzdęcie brzucha oraz wymioty (12 tyg.); 6) [REDAKTOWANE]; 7) utrata pacjentów z badania: ogółem oraz z powodu odstępstw od protokołu, braku akceptacji zastosowanego preparatu, przyczyn osobistych i poważnych AEs/alergii na białka mleka krowiego (*follow-up*: 1 rok); 8) częstość wypróżnień/dzień (tygodnie: 1-4, 5-8, 9-12); 9) [REDAKTOWANE]; 10) [REDAKTOWANE].

Ponadto autorzy głównej próby klinicznej włączonej do niniejszego przeglądu podali, iż podawanie formuły opartej o eHF i mieszaninę synbiotyku (w tym B.breve) było dobrze tolerowane przez analizowaną populację pacjentów w okresie trwania badania oraz cechowało się dobrym bezpieczeństwem.

Natomiast na podstawie interpretacji wyników badań dodatkowych włączonych do niniejszej analizy należy wysnuć następujące wnioski:

Burks 2015: AAF+synbiotyki wpływa pozytywnie na parametry oceny kału. Jest bezpieczny i dobrze tolerowany u dzieci z alergią na mleko krowie. Podobnie jak AAF, dodanie B. breve do tego typu formuły wspiera rozwój dziecka w zakresie parametrów antropometrycznych w granicach rekomendowanych norm.

NTR3979: Stosowanie AAF+kompozycja synbiotyku (z B.breve) u dzieci z CMA rzutuje na uzyskanie preferowanego balansu pod względem zawartości szczepów bakterii w kale. Stosowanie AAF+synb cechowało się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Taniuchi 2005: U dzieci z nadwrażliwością na mleko krowie (z AZS) eHF z dodatkiem synbiotyku poprawia skład mikroflory jelit oraz może pozytywnie wpływać na ocenę objawów alergii.

Harvey 2014: Preparat AAF z B.breve promuje procesy wzrastania zgodnie z przyjętymi normami u zdrowych dzieci w sposób podobny do AAF bez synbiotyku. Stosowanie AAF z dodatkiem synbiotyku jest bezpieczne i dobrze tolerowane.

ATOS: eHF+synbiotyki wpływa pozytywnie na kompozycję flory bakteryjnej oraz inne parametry oceny kału. Podawanie eHF+synbiotyki podobnie jak eHF wspiera procesy wzrastania zgodnie z zalecanymi normami WHO w populacji dzieci zdrowych. Mieszanina synbiotyku (scGOS / IcFOS / B.breve) jest bezpieczna pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz oceny parametrów krwi.

Mając na uwadze wyniki badania SYNBAD, które cechowało się wysoką wiarygodnością, należy wnioskować, iż podawanie preparatu Bebilon Pepti Syneo przyczynia się do poprawy w zakresie objawów AZS ogółem (SCORAD) w populacji IgE-zależnych pacjentów (w populacji ogólnej zanotowano istotną pozytywną zmianę względem wartości wyjściowych w ocenie nasilenia AZS). Pozytywny efekt podawania eHF+synbiotyki (w tym b.breve M-16V) raportowano także został w ocenie objawów astmopodobnych alergii. Ponadto preparat z synbiotykiem miał pozytywny wpływ na skład mikrobiologiczny jelit (przywrócenie homeostazy mikroflory jelitowej) oraz aktywność metaboliczną. W obu grupach (eHF+synbiotyki oraz eHF) zanotowana została poprawa w ocenie jakości życia względem wartości wyjściowych.

Niezmiernie ważne są także doniesienia z badania SYNBAD, wskazujące na fakt, iż stosowanie eHF z dodatkiem synbiotyku (w tym B.breve jako probiotyku) charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i było dobrze tolerowane.

Podsumowując, postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci, które kwalifikują się do objęcia terapią przy użyciu hipoalergicznej mieszanki o unikalnym składzie w postaci preparatu Bebilon Pepti 1 Syneo oraz Bebilon Pepti 2 Syneo z powodu zespołów wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowych i biegunek przewlekłych, cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z formułą bez zawartości synbiotyku (*B.breve*), która stanowi obecną praktykę, stosowaną najczęściej w analizowanej populacji pacjentów, w zakresie istotnych efektów zdrowotnych mających niewątpliwe znaczenie w ocenie efektywności podawania omawianych mieszanek, w szczególności wynikających ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej.

Stosowanie preparatów z linii Bebilon Pepti Syneo we wnioskowanej populacji jest dobrze tolerowane. Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest dobry, mając także na uwadze stan pacjentów kwalifikujących się do terapii z udziałem eHF+synbiotyku.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż obecne dostępne opcje terapeutyczne, w postaci formuł niezawierających szczepów bakterii *Bifidobacterium breve* wraz z prebiotykiem GOS/FOS, nie spełniają w pełni oczekiwań w nich pokładanych, w postaci oczekiwanej znaczącej poprawy zdrowia niemowląt i dzieci objętych taką terapią. Wnioskuje się zatem, iż poprawa efektywności postępowania dietetycznego, poprzez poszerzenie dostępu do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo przyczyni się do zmniejszenia problemu alergii pokarmowych oraz co jest niemniej ważne, będzie rzutowało na stan zdrowia pacjentów także w późniejszym życiu.

Reasumując, wprowadzenie refundacji ze środków publicznych dla preparatów Bebilon Pepti 1 Syneo oraz Bebilon Pepti 2 Syneo w rozważanym wskazaniu klinicznym przyczyni się do poprawy stanu zdrowia pacjentów. Dodatkowo, co należy podkreślić, może pozytywnie rzutować na jakość życia nie tylko małych pacjentów objętych leczeniem, ale także ich rodziców i opiekunów, mając na uwadze zarówno przyspieszenie progresu terapeutycznego, ale również przyczyniając się do obniżenia aktualnie ponoszonych wydatków.

7.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Celem przeprowadzonej dla analizowanej interwencji, jaką są środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego – preparaty Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo (eHF+synbiotyku) dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci, była weryfikacja profilu bezpieczeństwa wg etykiet produktów oraz informacji udostępnianych na stronach internetowych URPL, EMA i FDA.

Dodatkowych badań, w tym obserwacyjnych, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym, nie zidentyfikowano.

Na etykietach Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo nie zamieszczono informacji na temat zdarzeń niepożądanych, które mogą pojawić w okresie jego stosowania. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z zapisami na etykietach analizowane preparaty nie są przeznaczone do stosowania pozajelitowego. Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo stosuje się pod nadzorem lekarza. Nieodzownym jest właściwe przygotowanie i przechowywanie tego preparatu przed spożyciem.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo terapii nie odnaleziono informacji dotyczących alertów bezpieczeństwa stosowania Bebilon Pepti Syneo oraz innych preparatów dla dzieci, w których zastosowanym probiotykiem jest *Bifidobacterium breve M-16V*. Jedynie na stronie FDA odnaleziono dokument oceniający bezpieczeństwo *B. breve* w formułach dla niemowląt, którego wyniki wykazały, iż dodanie *B. breve* do mieszanek żywnościowych dla dzieci jest bezpieczne.

8. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej, nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych do już opublikowanych wyników badań);
- Analiza główna oparta została o wyniki jednego badania (*SYNBAD*), co stanowi ograniczenie całej analizy, a wynika z braku większej liczby dostępnych doniesień naukowych traktujących o analizowanym problemie decyzyjnym. Związane jest to z faktem, iż oceniana formuła, tj. Bebilon Pepti Syneo jest nowo opracowaną mieszanką o unikalnym składzie, a dowody naukowe na temat efektywności działania tego preparatu w analizowanej populacji pacjentów są ograniczone;
- Do randomizowanej próby klinicznej *SYNBAD* zakwalifikowano pacjentów pediatrycznych (do 7. miesiąca życia) z atopowym zapaleniem skóry, z czego połowa miała zdiagnozowaną alergię pokarmową, a ok. trzykrotnie niższy odsetek pacjentów z tej podgrupy cierpiał na alergię na białko mleka krowiego. Niepełna zgodność populacji pacjentów objętych postępowaniem dietetycznym w ramach badania *SYNBAD* z populacją docelową niniejszej analizy opracowanej na potrzeby złożonego wniosku stanowi ograniczenie, które należy traktować, jako stosunkowo częste w ocenie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego. Wynika to bezpośrednio ze specyfiki tych preparatów, ewolucji ich składu i kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań nie zawsze tożsamyh zarówno z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, ale także z wnioskowanym czy zatwierdzonym po zakończeniu procedowania wskazaniem refundacyjnym danego preparatu;
- Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych pochodzących z dodatkowych badań włączonych do analizy, których pierwiastkiem wspólnym był zawartość szczepu *Bifidobacterium breve M-16V*, jako części synbiotyku wchodzącego w skład formuł opartych o hydrolizat białka (serwatkowego lub kazeinowego) wysokiego stopnia lub aminokwasy, tj. *Burks 2015, NTR3979* i *Harvey 2014* (AAF+synbiotyki) oraz *Taniuchi 2005* i *ATOS* (eHF+synbiotyki). Uwzględnienie w ramach metaanalizy statystycznej, wyników z badań o odmiennej metodologii oraz charakterystyce klinicznej populacji niesie, bowiem za sobą wysokie ryzyko błędnego wnioskowania. Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna polegała na: 1) w badaniach *Burks 2015, NTR3979* oraz *Harvey 2014* jak wspomniano wyżej podawano niemowlętom preparaty oparte o aminokwasy (AAF+synbiotyki), natomiast w próbach klinicznych *Taniuchi 2005* oraz *ATOS* – eHF, przy czym w badaniu *Taniuchi 2005* był to hydrolizat kazeiny, a nie serwatki; 2) do udziału w eksperymentach zakwalifikowano populacje odmienne z punktu widzenia klinicznego, do badania *Burks 2015* włączono niemowlęta w wieku 0-8 miesięcy z alergią na mleko krowie (CMA), do próby klinicznej *NTR3979* – dzieci do 13. miesiąca życia z CMA, populację docelową badania *Taniuchi 2005* stanowili pacjenci pediatryczni w wieku od 3-18,5 miesięcy z nadwrażliwością na mleko krowie z towarzyszącym atopowym zapaleniem skóry, do dwóch

dotychczasowych prób klinicznych z randomizacją, tj. *Harvey 2014* oraz *ATOS* zakwalifikowano zdrowe dzieci (wyniki tych doniesień naukowych poszerzają zakres dowodów, w szczególności w obrębie oceny profilu bezpieczeństwa dodatku B.breve do formuł dla niemowląt); 3) okres podawania porównywanych formuł oraz czas obserwacji stanu pacjentów po zastosowanej terapii różniły się pomiędzy uwzględnionymi próbami klinicznymi (8-16 tyg w badaniach, do których zakwalifikowane niemowlęta dotknięte były alergią/nadwrażliwością na mleko krowie oraz 13 i 16 tygodni w przypadku badań na dzieciach zdrowych); 4) Różnice w składzie porównywanych preparatów z synbiotykiem i bez synbiotyku; 5) sposób przedstawienia wyników dla poszczególnych punktów parametrów oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Wyniki dla zbieżnych punktów końcowych, ze względu na ww. przyczyny, nie kwalifikują się do agregacji w ramach metaanalizy, która mogłaby być obciążona istotnym błędem, co wiąże się z wysokim ryzykiem niepoprawnego wnioskowania opartego o takie oszacowania;

- Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu wykazała, iż główne badanie *SYNBAD* cechowało się wysoką wiarygodnością (niskie ryzyko błędu systematycznego). Wśród dodatkowych analizowanych dowodów naukowych dwie próby kliniczne, a mianowicie *NTR3979* i *ATOS* charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu (badania o wysokiej wiarygodności). Badanie *Burks 2015* cechowało się umiarkowanym ryzykiem błędu (średnia wiarygodność) a *Taniuchi 2005* – wysokim ryzykiem błędu (niska wiarygodność badania). W przypadku próby klinicznej *Harvey 2014* ryzyko błędu systematycznego oceniono na nieznanie. Obniżona jakość badań włączonych do przeglądu wynikała oprócz braku zaślepienia także m.in. z powodu niezamieszczenia przez autorów opisu sposobu przeprowadzenia randomizacji bądź zaślepienia;
- W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań pragmatycznych, oceniających efektywność praktyczną stosowania wnioskowanej formuły (eHF+synbiotyku, w tym B. breve: Bebilon Pepti Syneo) w porównaniu analogiczną mieszanką bez synbiotyku. Mając na uwadze brak dostępu do porównawczych danych z zakresu efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia w postaci adekwatnej populacji pacjentów oraz interwencji, bazy informacji medycznej przeszukano także pod kątem badań jednoramiennych z zakresu efektywności praktycznej ocenianej interwencji. Również takich doniesień naukowych nie odnaleziono;
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Niejednokrotnie wyniki analizowanych parametrów przedstawiono w dostępnych publikacjach jedynie w formie graficznej, co wiązało się z koniecznością odczytania wartości w wykresach. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (błąd przybliżeń). W niektórych przypadkach autorzy niniejszego przeglądu nie podjęli próby odczytywania wartości z wykresu ze względu na niską jakość graficznego przedstawienia części wyników;
- Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu lub informacji na temat liczby pacjentów w grupie w ocenie danego punktu końcowego).

9. DYSKUSJA

9.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo nie przyjęto również ograniczeń co do wnioskowanego wskazania, tj. zespołów wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowych i biegunek przewlekłych u niemowląt i dzieci.

Systematyczne wyszukiwanie oparte zostało zatem o synonimy dotyczące ocenianej interwencji, tj. Bebilon Pepti Syneo OR Bebilon pepti OR Bebilon oraz extensively hydrolyzed formula OR extensively hydrolyzed formulae OR extensively hydrolysed formula OR extensively hydrolysed formulae OR extensively hydrolysed protein formulae OR extensively hydrolysed protein formula OR extensively hydrolyzed protein formulae OR extensively hydrolyzed protein formula OR hydrolysate formulae OR hydrolysate formula OR ehf OR hydrolyzed formula OR hydrolyzed formulae OR hydrolysed formula OR hydrolysed formulae OR amino acid formula OR amino acid formulae OR aaf OR amino acid based formula.

Synonimy dotyczące składu preparatów opartych o aminokwasy ujęto w strategii wyszukiwania w celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla podobnych preparatów, w sytuacji braku badań oceniających efektywność eHF+synbiotyku w analizowanej populacji pacjentów.

Wyniki wyszukiwania zawężono natomiast do publikacji, w których ujęto zostały słowa kluczowe informujące o zastosowaniu synbiotyku (w tym B. breve), tj. Bifidobacterium breve M-16V OR Bifidobacterium breve OR B.breve OR B. breve OR Bifidobacterium parvulorum oraz synbiotic OR synbiotics, prebiotic OR prebiotics i probiotic OR probiotics.

W celu identyfikacji badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu, mając na uwadze, iż żadne z opracowań pełnotekstowych nie zostało wykluczone ze względu na nieadekwatny język publikacji, możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia jest bardzo niskie.

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO, nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających te predefiniowane kryteria włączenia.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowaną, opublikowaną próbę kliniczną (*podtyp II A*), w której porównano efektywność kliniczną stosowania ocenianej interwencji (eHF+synbiotyku) z wybranym komparatorem (eHF bez synbiotyku) we wskazaniu postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci, tj. SYNBAD.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowe 5 badań (w celu poszerzenia zakresu dowodów naukowych), oceniające efektywność stosowania preparatów zbliżonych do ocenianej interwencji pod kątem zawartości probiotyku *Bifidobacterium breve M-16V*, a mianowicie: badanie NCT00664768 (Burks 2015, Harvey 2017), NTR3979 (Candy 2017, dane ze strony internetowej holenderskiego rejestru badań klinicznych <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3979>), Taniuchi 2005 oraz ATOS (Abrahamse-Berkeveld 2016, ██████████) i Harvey 2014 (Harvey 2014).

Nie odnaleziono publikacji przedstawiających efektywność praktyczną analizowanej interwencji we wnioskowanej populacji pacjentów (zarówno badań porównawczych jak i nie jednoramiennych).

Dodatkowo odnaleziono abstrakt konferencyjny Hulshof 2017 [20] stanowiący pierwsze doniesienia dotyczące badania SAINT oceniającego profil zmian immunologicznych na skutek postępowania dietetycznego z użyciem eHF+synbiotyku vs eHF bez dodatku synbiotyku. Sposób przedstawienia wyników przyczynił się do wykluczenia tego badania z niniejszej analizy.

Niemniej jednak należy wspomnieć, iż badanie to zostało zidentyfikowane, a z powodu braku możliwości przyrównania jego wyników do innych dowodów naukowych oraz wiarygodnej ich interpretacji, jego metodykę oraz wnioski zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka oraz wyniki badania SAINT (Hulshof 2017)

Badanie	SAINT
Populacja	Dzieci z atopowym zapaleniem skóry (SCORAD >20) w wieku ≤ 11 miesięcy, N= 31
Interwencja	Formuła oparta o hydrolizat białek serwatki znacznego stopnia z dodatkiem synbiotyku: Bifidobacterium breve M-16V jako probiotyk i scGOS/lcFOS (9:1) jako prebiotyk
Komparator	Formuła oparta o hydrolizat białek serwatki znacznego stopnia bez dodatku synbiotyku
Typ badania	Randomizowane, kontrolowane placebo, badanie typu <i>double-blind</i>
Czas leczenia i okres obserwacji	4 miesiące
Wyniki i wnioski	<p><u>Wyniki:</u> Spadek całkowitej liczby punktów w skali SCORAD w obu grupach ($-9,13 \pm 9,80$ vs $-6,79 \pm 6,40$ dla porównania eHF+synbiotyku vs eHF) – brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak informacji na temat liczby pacjentów z podziałem na grupy.</p> <p>Bez względu na zastosowaną interwencję dietetyczną wykryto zmiany w chemokinach Th2 (CCL17, CCL20 i CCL22), a także chemokiny Th1 (CXCL9). Wykazano statystycznie istotną korelację pomiędzy poziomem chemokiny CCL17 a punktacją w skali SCORAD (ocena obiektywna) uzyskaną podczas badania ($r = 0,4464$, $P < 0,001$). Interwencja z użyciem eHF+synbiotyku w sposób statystycznie istotny ($P < 0,01$) podnosiła poziom chemokiny CXCL9 w porównaniu do diety kontrolnej (kontrola: 1,95 (1,77-2,43) vs aktywna: 2,33 (1,99-2,89) (log10 mediana (zakres)) po 4 miesiącach obserwacji. Raportowano również zmniejszenie wartości stosunku chemokin Th2/Th1 (CCL-17/CXCL9, CCL-22/CXCL9, CCL20/CXCL10 i CCL20/CXCL11) po zastosowaniu preparatu z dodatkiem synbiotyku.</p> <p><u>Wnioski:</u> Podsumowując, powyższe dane wskazują na możliwość profilowania biomarkerów immunologicznych i zrozumienia złożoności patologii AD u niemowląt we wczesnym okresie życia. Ponadto, chociaż badanie jest niewielkie i ma charakter eksploracyjny, interwencja dietetyczna w postaci eHF + scGOS / lcFOS i B. breve M16V u niemowląt z atopowym zapaleniem skóry sugeruje poprawę równowagi chemokin Th2 / Th1, oddalając tym samym fenotypu pacjenta od typowo alergicznego.</p>

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa oparto o identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Etykiety produktu, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania danej terapii, jej koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla preparatów Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo właściwym komparatorem we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi jest eHF bez synbiotyku.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie najlepszego żywienia standardowego, jako komparatora, znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [14].

9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową, w opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci. Dodatkowo włączono próby klinicznie przeprowadzone na zdrowych dzieciach w celu poszerzenia zakresu danych na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów z probiotykiem *B. breve*.

W ramach uwzględnionych prób klinicznych włączono dzieci z alergią pokarmową (i AZS jak w przypadku badania *SYNBAD*), niemowlęta z alergią na mleko krowie (*Burks 2015* i *NTR3979*), nadwrażliwością na mleko krowie z atopowym zapaleniem skóry (*Taniuchi 2005*) oraz jak wspomniano wyżej - dzieci zdrowe (*Harvey 2014* i *ATOS*) w wieku od urodzenia do 18 miesiąca życia (zakres dotyczy wszystkich badań), przy czym wartości te dość znaczenie różnią się pomiędzy poszczególnymi eksperymentami (*SYNBAD*: 0-7 m-cy; *Burks 2015*: 0-8 m-cy, *NTR3979*: do 13 m-ca, *Taniuchi 2005*: 3-18,5 m-ca, *ATOS*: do 35 dni po urodzeniu, *Harvey 2014*: średni wiek wynosił 10,5 m-cy). We wszystkich analizowanych próbach klinicznych (z wyjątkiem *Taniuchi 2005* – nie podano stosowanych informacji) wskazano, iż populacją docelową stanowią dzieci urodzone w terminie.

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Główne badanie *SYNBAD* oraz dodatkowe *Burks 2015*, *NTR3979* oraz *Taniuchi 2005* spełniały zatem populacyjne kryterium włączenia do przeglądu. Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest

zatem w dużej mierze zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Próby kliniczne przeprowadzone na zdrowych dzieciach, jak opisano wyżej są dowodami o charakterze uzupełniającym, których włączenia do niniejszej analizy jest uzasadnione, mając na uwadze ograniczoną liczbę dowodów w populacji docelowej.

Populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada zatem w znaczny sposób populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania preparatu Bebilon Pepti Syneo w analizowanych wskazaniach, a ich reprezentatywność należy ocenić jako umiarkowanie wysoką.

Analizowane badania charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (do 52 tyg obserwacji), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje, dostępne próby kliniczne oraz opinię ekspertów medycznych. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące grupy punktów końcowych:

1) W ramach analizy skuteczności klinicznej:

- Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD ogółem oraz w podziale na domeny (część A – obszar/zasięg zmian skórnych, część B – natężenie zmian, część C – objawy subiektywnie odczuwane przez pacjenta oraz świąd i bezsenność);
- Zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD w populacji pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależna postać atopowego zapalenia skóry);
- Jakość życia oceniana przez rodziców z AZS (Parental Quality of Life-AD scores, PIQoL-AD);
- Objawy astmopodobne: częste epizody świszczącego oddechu (≥ 3 epizody po okresie leczenia); świszczący oddech niezależnie przeziębienia; świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia, skrócony oddech, świszczący oddech, głośny/grzechoczący oddech, skrócony oddech (w dowolnym czasie), świszczący oddech (w dowolnym czasie), świszczący lub skrócony oddech (w dowolnym czasie), świszczący oddech bez infekcji (w dowolnym czasie), głośny/grzechoczący oddech (w dowolnym czasie);
- Stosowanie leków przeciwastmatycznych, leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów;
- Zastosowanie kortykosteroidów miejscowych, częstość stosowania leków sterydowych miejscowo, klasa zastosowanych miejscowych leków sterydowych;
- Całkowite stężenie IgE w osoczu (populacja ogółem, podgrupa pacjentów z IgE-dodatnim, podgrupa pacjentów z IgE-ujemnym); Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim - sierść kota, Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko psom, Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko roztoczom kurzu domowego; Całkowita ilość przeciwciał IgE (przeciwko roztoczom kurzu domowego, sierści kota, mleku krowiemu, orzeszkom ziemnym i jajkom);
- Stężenie IL-5 we krwi (populacja ogółem, pacjenci z IgE-zależnym AZS);
- Granulocyty eozynofilowe;
- Obecność B. breve M-16V w kale; Odsetek próbek stolca z obecnością B.breve;
- Odsetek Bifidobacteria, Odsetek Clostridium lituseburense/Clostridium histolyticum, Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides, Odsetek lactobacilli/enterococci, Odsetek E. coli, Bacteroides/Prevotella w kale;
- pH stolca;
- Stężenie L-mleczanu w stolcu; Stężenie D-mleczanu w stolcu;
- Stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale (SCFA);

- Spożycie formuły, ml/dzień;
- Parametry wzrostu (Z-score dla masy ciała, Z score dla długości ciała (wysokości), obwód głowy);;

2) W analizie profilu bezpieczeństwa:

- Zdarzenia niepożądane (ogółem, poważne, związane z leczeniem);
- Utrata pacjentów z badania (ogółem i w podziale na przyczyny);
- AEs w obrębie układu oddechowego (AEs w obrębie górnych dróg oddechowych włączając infekcje, bez niedrożności oskrzeli lub świszczącego oddechu, AEs w obrębie górnych dróg oddechowych włączając infekcje z niedrożnością oskrzeli, AEs w obrębie dolnych dróg oddechowych włączając infekcje, inne AEs oddechowe);
- AEs żołądkowo-jelitowe (biegunka, zaparcie, ≥ 1 epizodów suchych stolców, niezżyt żołądka i jelit zakażenia przewodu pokarmowego, refluks, pieluszkowe zapalenie skóry);
- Nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego (pieluszkowe zapalenie skóry, skurcze jelit, wzdęcie brzucha (bębnicą), wymioty);
- Częstość wypróżniania/dzień, konsystencja i kolor stolca;
- Inne infekcje i objawy;
- Parametry krwi w ocenie bezpieczeństwa (ALAT, ASAT, mocznik, kreatynina, albumina);
- Zastosowane leki (jakiegokolwiek, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, leki stosowane w chorobach układu oddechowego, kortykosteroidy, inne leki, itp).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, kiedy wyniki oceniane są na podstawie zastępczych punktów końcowych (tj. surogat), należy przedstawić związek pomiędzy użytymi surogatami, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. W związku z faktem, iż nie mamy do czynienia z typową analizą efektywności klinicznej dla technologii lekowej, lecz celem niniejszego opracowania jest zbadanie i przedstawienie dowodów naukowych dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego we wnioskowanej populacji pacjentów, należy mieć na uwadze, iż wszystkie ww. punkt końcowe są surogatami. Nie odnaleziono natomiast doniesień potwierdzających bezpośredni związek ocenianych wyników z twardymi punktami końcowymi, co wynika zapewne ze specyfiki analizowanej populacji docelowej, ale także celu jaki stawiany jest samej interwencji, tj. poprawa stanu niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi. Zatem, reprezentatywność ocenianej interwencji można uznać za umiarkowanie wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają wysokie odniesienie do populacji docelowej.

9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo (eHF+synbiotyki, w tym B.breve) vs mieszanka na bazie eHF bez synbiotyku, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) podstawowe badanie SYNBAD włączone do analizy głównej zakwalifikowano jako typ IIA, czyli poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. Badania dodatkowe (Burks 2015, NTR3979, Harvey 2014 i ATOS) określono również jako typ IIA w hierarchii dowodów naukowych za wyjątkiem eksperymentu Taniuchi 2005, który zakwalifikowano jako typ IIB.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż próba kliniczna SYNBAD, stanowiąca podstawę wnioskowania niniejszego opracowania, charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów

(badanie o wysokiej wiarygodności), podobnie dodatkowe badania *NTR3979* oraz *ATOS* są próbami klinicznymi o wysokiej wiarygodności

Umiarkowane ryzyko błędu oceniono wg narzędzia Cochrane Collaboration (średnia wiarygodność) w badaniu *Burks 2015*. W próbie klinicznej *Taniuchi 2005* ryzyko błędu wskazano jako wysokie (niska wiarygodność badania). W przypadku próby klinicznej *Harvey 2014* ryzyko błędu systematycznego oceniono jako nieznanne. Obniżona jakość badań włączonych do przeglądu wynikała m.in. z braku zaślepienia oraz braku opisu sposobu przeprowadzenia randomizacji bądź zaślepienia. Wymienione parametry oceny wiarygodności nie miały jednak wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych.

9.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej analizy.

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Bebilon pepti syneo" OR "Bebilon pepti" OR Bebilon	0
2.	("extensively hydrolyzed formula" OR "extensively hydrolyzed formulae" OR "extensively hydrolysed formula" OR "extensively hydrolysed formulae" OR "extensively hydrolysed protein formulae" OR "extensively hydrolysed protein formula" OR "extensively hydrolyzed protein formulae" OR "extensively hydrolyzed protein formula" OR "hydrolysate formulae" OR "hydrolysate formula" OR ehf OR "hydrolyzed formula" OR "hydrolyzed formulae" OR "hydrolysed formula" OR "hydrolysed formulae" OR "amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR aaf OR "amino acid based formula")	11
3.	#1 OR #2	11
4.	"bifidobacterium breve m-16v" OR "bifidobacterium breve" OR B.breve OR "B. breve" OR "Bifidobacterium parvulorum"	3
5.	synbiotic OR synbiotics	22
6.	prebiotic OR prebiotics	37
7.	probiotic OR probiotics	250
8.	#6 AND #7	30
9.	#5 OR #8	37
10.	#4 OR #9	40
11.	#3 AND #10	0

Data wyszukiwania: 7.06.2017r. – aktualizacja 12.12.2017r.

10.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Bebilon pepti syneo" OR "Bebilon pepti" OR Bebilon	1
2.	"extensively hydrolyzed formula" OR "extensively hydrolyzed formulae" OR "extensively hydrolysed formula" OR "extensively hydrolysed formulae" OR "extensively hydrolysed protein formulae" OR "extensively hydrolysed protein formula" OR "extensively hydrolyzed protein formulae" OR "extensively hydrolyzed protein formula" OR "hydrolysate formulae" OR "hydrolysate formula" OR ehf OR "hydrolyzed formula" OR "hydrolyzed formulae" OR "hydrolysed formula" OR "hydrolysed formulae" OR "amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR aaf OR "amino acid based formula"	2934
3.	#1 OR #2	2935

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	"bifidobacterium breve m-16v" OR "bifidobacterium breve" OR B.breve OR "B. breve" OR "Bifidobacterium parvulorum" OR "Bifidobacterium breve"[Mesh]	693
5.	synbiotic OR synbiotics OR "Synbiotics"[Mesh]	934
6.	prebiotic OR prebiotics OR "Prebiotics"[Mesh]	6230
7.	probiotic OR probiotics OR "Probiotics"[Mesh]	20267
8.	#6 AND #7	2314
9.	#5 OR #8	2719
10.	#4 OR #9	3345
11.	#3 AND #10	19

Data wyszukiwania: 6.06.2017r. – aktualizacja 12.12.2017r.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Bebilon pepti syneo' OR 'Bebilon pepti' OR Bebilon	1
2.	'extensively hydrolyzed formula' or 'extensively hydrolyzed formulae' or 'extensively hydrolysed formula' or 'extensively hydrolysed formulae' or 'extensively hydrolysed protein formulae' or 'extensively hydrolysed protein formulae' or 'extensively hydrolyzed protein formulae' or 'hydrolysate formulae' or 'hydrolysate formula' or 'ehf' or 'hydrolyzed formula' or 'hydrolyzed formulae' or 'hydrolysed formula' or 'hydrolysed formulae' or 'amino acid formula' or 'amino acid formulae' or aaf or 'amino acid based formula'	794
3.	#1 OR #2	795
4.	'bifidobacterium breve m-16v' or 'bifidobacterium breve' or b.breve or 'b. breve' or 'bifidobacterium parvulorum' OR MeSH descriptor: [Bifidobacterium breve]	219
5.	synbiotic or synbiotics OR MeSH descriptor: [Synbiotics]	319
6.	prebiotic or prebiotics OR MeSH descriptor: [Prebiotics]	784
7.	probiotic or probiotics OR MeSH descriptor: [Probiotics]	3476
8.	#6 AND #7	374
9.	#5 OR #8	551
10.	#4 OR #9	713
11.	#3 AND #10	39

Data wyszukiwania: 6.06.2017r. – aktualizacja 12.12.2017r.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Bebilon pepti syneo' OR 'Bebilon pepti' OR Bebilon	4
2.	'extensively hydrolyzed formula' OR 'extensively hydrolyzed formulae' OR 'extensively hydrolysed formula' OR 'extensively hydrolysed formulae' OR 'extensively hydrolysed protein formulae' OR 'extensively hydrolysed protein formula' OR 'extensively hydrolyzed protein formulae' OR 'extensively hydrolyzed protein formula' OR 'hydrolysate formulae' OR 'hydrolysate formula' OR ehf OR 'hydrolyzed formula' OR 'hydrolyzed formulae' OR 'hydrolysed formula' OR 'hydrolysed formulae' OR 'amino acid formula' OR 'amino acid formulae' OR aaf OR 'amino acid based formula'	3835
3.	#1 OR #2	3839
4.	'bifidobacterium breve m-16v' OR 'bifidobacterium breve' OR b.breve OR 'b. breve' OR 'bifidobacterium parvulorum' OR 'bifidobacterium breve'/exp	1312
5.	synbiotic OR synbiotics OR 'synbiotic agent'/exp	1555
6.	prebiotic OR prebiotics OR 'prebiotic agent'/exp	9067
7.	probiotic OR probiotics OR 'probiotic agent'/exp	31140
8.	#6 AND #7	4203
9.	#5 OR #8	4814
10.	#4 OR #9	5905
11.	#3 AND #10	49

Data wyszukiwania: 6.06.2017r. . – aktualizacja 12.12.2017r.

10.1. Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna oraz dodatkowe dane

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badania klinicznego, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniu oraz punkty końcowe oceniane w badaniu klinicznym uwzględnionym w analizie głównej oraz analogiczne charakterystyki dodatkowych prób klinicznych.

Badania dla porównania (analiza główna): Bebilon Pepti Syneo (eHF+synbiotyki) vs eHF, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci to: próba kliniczna *SYNBAD van der Aa 2010, Van der Aa 2011*, [REDACTED].

Badania dodatkowe: 1) *NCT00664768: Burks 2015, Harvey 2017*; 2) *NTR3979: Candy 2017*, dane z *Netherlands Trial Register*; 3) *Taniuchi 2005*; 4) *Harvey 2014*; 5) *ATOS: Abrahamse-Berkeveld 2016*, [REDACTED].

Tabela 18. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; *van der Aa 2010, van der Aa 2011, SYNBAD study report*)

Badanie		SYNBAD
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie wysokiej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	7 ośrodków w Holandii (Emma Children’s Hospital, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Sint Lucas Andreas Hospital, Zaans Medical Center, Medical Center Alkamar, Flevo Hospital, t Spaarne Hospital)	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, typu <i>double-blind</i> , typ IIA
	Randomizacja	Randomizację do dwóch grup (preparat dla niemowląt oparty na białku serwatkowym poddany hydrolizie wysokiego stopnia tj. Nutrilon Pepti** wzbogacony o synbiotyki vs identyczna formuła bez dodatku synbiotyku) przeprowadzono w układzie 4-blokowym, przy użyciu komputerowo wygenerowanych list, ze stratyfikacją względem ośrodka oraz miejscowego stosowania leków steroidowych.
	Zaślepienie	Zastosowano, podwójnie zaślepienie (badanie typu <i>double-blind</i>). Badacze/obsługa medyczna oraz rodzice/opiekunowie nie mieli informacji na temat zastosowanej interwencji. Obie badane diety, podawano w formie uniemożliwiającej ich odróżnienie (zapach, smak, konsystencja, kolor) były wytwarzane, przygotowywane i dostarczane w identycznych opakowaniach (numeracja i maskowanie).
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano. Badanie zostało zaprojektowane w celu porównania efektywności formuły eHF+synbiotyki vs eHF bez synbiotyku.
	Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy: zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD. Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki dla poszczególnych elementów skali SCORAD tj. obszar/zasięg zmian skórnych (A), natężenie zmian (B), objawy subiektywne odczuwane przez pacjenta (C) oraz zmiana punktacji SCORAD – świąd i zmiana punktacji SCORAD – bezsenność; • Zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD/populacja pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne AZS); • Jakość życia oceniana przez rodziców dzieci z atopowym zapaleniem skóry (Parental Quality of Life-AD scores (PIQoL-AD)); • Objawy astmopodobne (Częste epizody świszczącego oddechu (≥3 epizody po okresie leczenia); Świszczący oddech niezależnie przeziębienia; Świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia, Skrócony oddech, Świszczący oddech, Głośny/grzechoczący oddech, Skrócony oddech (w dowolnym czasie),

	<p>Świszczący oddech (w dowolnym czasie), Świszczący lub skrócony oddech (w dowolnym czasie), Świszczący oddech bez infekcji (w dowolnym czasie), Głośny/grzechoczący oddech (w dowolnym czasie));</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie leków przeciwastmatycznych, Leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów; • Zastosowanie kortykosteroidów miejscowych (w 12-tym tygodniu leczenia), Częstość stosowania leków sterydowych miejscowo, Średnia klasa zastosowanych miejscowych leków sterydowych (klasy; 0=żadna, 1=niska, 2=średnia, 3=wysoka, 4=bardzo wysoka); • Całkowite stężenie IgE w osoczu (populacja ogółem, Podgrupa pacjentów z IgE-dodatnim, Podgrupa pacjentów z IgE-ujemnym); • Całkowita ilość przeciwciał IgE (przeciwko roztoczom kurzu domowego, sierści kota, mleku krowiemu, orzeszkom ziemnym i jajkom) (kU/l); • Stężenie IL-5 we krwi (Populacja ogółem, Pacjenci z IgE-zależnym AZS); • Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim - sierść kota, Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko psom, Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko roztoczom kurzu domowego; • Granulocyty eozynofilowe; • B. breve M-16V w kale; • Odsetek Bifidobacteria, Odsetek Clostridium lituseburense/Clostridium histolyticum, Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccooides, Odsetek lactobacilli/enterococci, Odsetek E. coli, Bacteroides/Prevotella w kale; • Odsetek próbek stolca z obecnością B.breve; • pH stolca; • Stężenie L-mleczanu w stolcu; Stężenie D-mleczanu w stolcu; • Stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale (SCFA); • Spożycie formuły, ml/dzień; • Parametry wzrostu (Z-score dla masy ciała, Z score dla długości ciała (wysokości), Obwód głowy); • Stężenie IgG4 w osoczu krwi (całkowite; specyficzne dla: sierści kota, orzechów arachidowych, jaj, β-laktoglobuliny, kazeiny); • Stosunek IgE/IgG4; • Stężenie CTACK i TARC w osoczu krwi. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (ogółem, poważne, związane z leczeniem); • Utrata pacjentów z badania (ogółem i w podziale na przyczyny); • AEs w obrębie układu oddechowego (AEs w obrębie górnych dróg oddechowych włączając infekcje, bez niedrożności oskrzeli lub świszczącego oddechu, AEs w obrębie górnych dróg oddechowych włączając infekcje z niedrożnością oskrzeli, AEs w obrębie dolnych dróg oddechowych włączając infekcje, inne AEs oddechowe); • AEs żołądkowo-jelitowe (biegunka, zaparcie, ≥1 epizodów suchych stolców, niezżyt żołądka i jelit zakażenia przewodu pokarmowego, refluks, pieluszkowe zapalenie skóry); • Nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego po 12 tygodniach; liczba punktów od 1 (brak) do 4 (ciężki) (pieluszkowe zapalenie skóry, skurcze jelit, wzdęcie brzucha (bębniaca), wymioty); • Częstość wypróżniania/dzień, konsystencja stolca; • Inne infekcje i objawy; • Parametry krwi w ocenie bezp. w 12 tyg. (ALAT, ASAT, mocznik, kreatynina, albumina); • Zastosowane leki (jakiegokolwiek, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, leki stosowane w chorobach układu oddechowego, kortykosteroidy, inne leki).
<p>Informacja o utracie pacjentów z badania</p>	<p>Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.</p>
<p>Analiza ITT</p>	<p>Zachowana w analizie skuteczności i bezpieczeństwa dla większości ocenianych parametrów.</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Randomizacji poddano 90 pacjentów. Po randomizacji utracono z badania 8</p>

	pacjentów z powodu: odmowy przyjmowania preparatu (2 pacjentów), nie stawienia się na spotkanie (3), stosowanie innego preparatu (1), współistniejącej choroby (1), naruszenia protokołu (1).		
Źródła finansowania	Danone Research – Centre for Specialized Nutrition, Wageningen, Holandia		
Publikacje do badania	van der Aa 2010, van der Aa 2011, [REDACTED]		
Kryteria włączenia			
	<ul style="list-style-type: none"> wiek 0 – 7 miesięcy; niemowlę donoszone; spełnione kryteria Hanifina i Rajki dla atopowego zapalenia skóry; karmione wyłącznie preparatem mlekozastępczym; wynik w skali SCORAD powyżej 15; 		
Kryteria wykluczenia			
	<ul style="list-style-type: none"> systemowe stosowanie kortykosteroidów, stosowanie antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych, inhibitorów kalcyneuryny lub probiotyków w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania; stosowanie antyhistamin w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania; inne poważne schorzenia, choroby żołądkowo-jelitowe, choroby skóry inne niż atopowe zapalenie skóry. 		
Charakterystyka interwencji i komparatora			
Średnia zawartość na 100 ml preparatu	eHF+synbiotyk	eHF	
Źródło białka	Hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy	Hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy	
Mieszanka krótkołańcuchowych galaktooligosacharydów i 10% długołańcuchowych fruktooligosacharydów; g	0,8	-	
<i>Bifidobacterium breve</i> M-16V, CFU	1,3x10 ⁹	-	
Charakterystyka podania ocenianych interwencji			
Dawkowanie	Zgodnie z zapotrzebowaniem	[van der Aa 2010]; [van der Aa 2011]	
Okres leczenia	12 tygodni	[van der Aa 2010]; [van der Aa 2011]; [study report]	
Okres obserwacji	1 rok	[van der Aa 2011]; [study report]	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	eHF+synb (n=46)	eHF (n=44)	Źródło
Płeć męska, n (%)	31 (67,4)	28 (63,6)	[van der Aa 2010]; [van der Aa 2011]
Wiek (miesiące), średnia±SD	5,0 ± 1,4	4,8 ± 1,5	[van der Aa 2010]; [van der Aa 2011]
Wiek ciąży (tygodnie), średnia±SD	39,7 ± 1,9	39,9 ± 1,5	[van der Aa 2010]
Rozwiązanie przez cesarskie cięcie, n (%)	8 (17,4)	8 (18,2)	[van der Aa 2010]
Współczynnik średnia±SD	SCORAD, 35,6 ± 10,6	34,7 ± 12,6	[van der Aa 2010]; [van der Aa 2011]

Nasilenie egzemy, n (%)			
Łagodne: SCORAD < 25	5 (10,9)	9 (20,5)	[van der Aa 2010]
Średnie: SCORAD 25-50	37 (80,4)	30 (68,2)	
Ciężkie: SCORAD > 50	4 (8,7)	5 (11,4)	
Siła kortykosteroidów, n (%)			
Nieznana	1 (2,2)	0 (0,0)	
Brak stosowania	20 (43,5)	22 (50)	[van der Aa 2010]
Słabe, klasa 1	16 (34,8)	15 (34,1)	
Umiarkowane, klasa 2	5 (10,9)	4 (9,1)	
Silne, klasa 3	4 (8,7)	3 (6,8)	
Podwyższone specyficzne IgE, n (%)			
Alergeny pokarmowe	21 (51,2), n=41 [^]	19 (47,5) n=40 [^]	[van der Aa 2010]
Alergeny wziewne	4 (9,5) n=42	6 (14,6) n=41	
Alergia u rodziców, n (%)			
Matka	28 (60,9)	27 (61,4)	[van der Aa 2010]
Ojciec	24 (52,2)	24 (54,2)	
obydwoje	16 (34,8)	16 (36,4)	
Astma u rodzica, n (%)			
	17 (37,8)	20 (45,5)	[van der Aa 2011]
Karmienie piersią przed interwencją, n (%)			
	34 (73,9)	32 (72,7)	[van der Aa 2010]; [van der Aa 2011]
Całkowity czas (tygodnie); mediana (zakres)	8,0 (1-24)	8,0 (0-22)	
Wyłącznie (tygodnie); mediana (zakres)	6,5 (0;20)	6,0 (0-20)	[van der Aa 2010]
Pałący rodzic, n (%)			
	16 (35,6)	12 (27,3)	[van der Aa 2011]
Żłobek, n (%)			
	14 (30,4)	13 (29,5)	[van der Aa 2010]; [van der Aa 2011]
Zwierzęta w domu, n (%)			
Koty	6 (13)	7 (15,9)	[van der Aa 2011]
Psy	5 (10,9)	6 (13,6)	
Starsze rodzeństwo, n (%)			
	26 (56,5)	21 (47,7)	[van der Aa 2011]
Stosowanie leków przeciwko astmie, n (%)			
	5 (10,9)	5 (11,4)	[van der Aa 2011]
Kaszel, n (%)*			
	30 (65,2)	31 (70,5)	[van der Aa 2011]
Świszczący oddech, n (%)*			
	10 (21,7)	11 (25)	[van der Aa 2011]
Głośny/zszycący oddech, n (%)*			
	19 (41,3)	26 (59,1)	[van der Aa 2011]
*w okresie 2 tygodni przed baseline; [^]			

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD	Zmiana współczynnika SCORAD. SCORAD (ang. <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>) narzędzie służące do oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry. Całkowity SCORAD oblicza się jako: $A/5+7B/2+C$ gdzie: A-wynik dla powierzchni; B-wynik dla nasilenia; C-subiektywna ocena objawów.	średnia (EMM) (SE)
Zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD/populacja pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne/AZS)	Zmiana współczynnika SCORAD dla populacji pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne atopowe zapalenie skóry)	średnia (EMM) (SE)
Zmiana SCORAD – część A (obszar/zasięg zmian skórnych)	Zmiana wyniku dla części A współczynnika SCORAD odpowiadającego za ocenę powierzchni skóry zmienionej przez atopowe zapalenie skóry.	średnia (EMM) (SE)
Zmiana SCORAD – część B (natężnie zmian)	Zmiana wyniku dla części B współczynnika SCORAD odpowiadającego za ocenę nasilenia objawów atopowego zapalenia skóry.	średnia (EMM) (SE)
Zmiana SCORAD – część C (objawy subiektywne odczuwane przez pacjenta)	Zmiana wyniku dla części C współczynnika SCORAD odpowiadającego za subiektywną ocenę objawów atopowego zapalenia skóry tj. świądu i bezsenności.	średnia (EMM) (SE)
Zmiana punktacji SCORAD – świąd	Zmiana wyniku SCORAD dla subiektywnej oceny świądu.	średnia (EMM) (SE)
Zmiana punktacji SCORAD - bezsenność	Zmiana wyniku SCORAD dla subiektywnej oceny bezsenności.	średnia (EMM) (SE)
Jakość życia oceniana przez rodziców dzieci z atopowym zapaleniem skóry - Parental Quality of Life-AD scores (PIQoL-AD)	Nie zdefiniowano.	średnia (EMM) (SE)
Częste epizody świszczącego oddechu (≥3 epizody po okresie leczenia)	Liczba niemowląt, u których zaobserwowano częste epizody świszczącego oddechu definiowane jako 3 lub więcej epizodów po okresie leczenia w 52 tygodniowym okresie obserwacji.	n (%)
Świszczący oddech niezależnie od przeziębienia	Liczba niemowląt, u których zaobserwowano świszczący oddech niespowodowany przeziębieniem w 52 tygodniowym okresie obserwacji.	n (%)
Świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia	Liczba niemowląt, u których zaobserwowano świszczący i/lub głośny oddech niezwiązany z przeziębieniem w 52 tygodniowym okresie obserwacji.	n (%)
Skrócony oddech	Liczba niemowląt, u których zaobserwowano skrócony oddech w 52 tygodniowym okresie obserwacji.	n (%)
Świszczący oddech	Liczba niemowląt, u których zaobserwowano świszczący oddech w 52 tygodniowym okresie obserwacji.	n (%)
Głośny/grzechoczący oddech	Liczba niemowląt, u których zaobserwowano głośny/grzechoczący oddech w 52 tygodniowym okresie obserwacji.	n (%)
Skrócony oddech (w dowolnym czasie)	Liczba niemowląt, u których zaobserwowano skrócony oddech (w dowolnym czasie) w 52 tygodniowym okresie obserwacji.	n (%)
Świszczący oddech (w dowolnym czasie)	Liczba niemowląt, u których zaobserwowano świszczący oddech (w dowolnym czasie) w 52 tygodniowym okresie obserwacji.	n (%)

Świszczący lub skrócony oddech (w dowolnym czasie)	Liczba niemowląt, u których zaobserwowano świszczący lub skrócony oddech (w dowolnym czasie) w 52 tygodniowym okresie obserwacji.	n (%)
Świszczący oddech bez infekcji (w dowolnym czasie)	Odsetek niemowląt, u których zaobserwowano świszczący oddech niespowodowany infekcją w dowolnym czasie, w analizowanym okresie obserwacji.	%
Głośny/grzechoczący oddech (w dowolnym czasie)	Odsetek niemowląt, u których zaobserwowano głośny/grzechoczący oddech w dowolnym czasie, w analizowanym okresie obserwacji.	%
Stosowanie leków przeciwastmatycznych	Liczba niemowląt, którym podawano leki przeciwastmatyczne (β_2 -mimetyki, cholinolityki, wziewne kortykosteroidy) w rocznym okresie obserwacji.	n (%)
Stosowanie leków przeciwastmatycznych (nowi pacjenci)	Liczba niemowląt, którym nie podawano leków przeciwastmatycznych (β_2 -mimetyki, cholinolityki, wziewne kortykosteroidy) przed <i>baseline</i> , lecz terapię tymi lekami rozpoczęto podczas rocznego okresu obserwacji.	n (%)
Zastosowanie kortykosteroidów miejscowych (w 12-tym tygodniu leczenia)	Liczba niemowląt, u których po 12 tygodniowym okresie leczenia stosowano kortykosteroidy miejscowe.	n (%)
Częstość stosowania leków sterydowych miejscowo	Częstotliwość stosowania steroidów miejscowo wyrażona w dniach, w okresach między: 1-4, 5-8, 9-13 tygodniem obserwacji.	średnia (SE)
Średnia klasa zastosowanych miejscowych leków sterydowych	Średnia klasa miejscowych steroidów (klasy: 0=żadna, 1=niska, 2=średnia, 3=wysoka, 4=bardzo wysoka) stosowanych w okresach między: 1-4, 5-8, 9-13 tygodniem obserwacji.	średnia (EMM) (SE)
Całkowite stężenie IgE w osoczu krwi (kU/l)	Oznaczono w osoczu krwi za pomocą systemu CAP FEIA (Uppsala, Szwecja). Przedstawiono dane dla populacji ogółem, podgrupy pacjentów z IgE dodatnim, podgrupy pacjentów z IgE-ujemnym.	mediana (zakres) średnia (SE)
Całkowita ilość przeciwciał IgE (przeciwko roztoczom kurzu domowego, sierści kota, mleku krowiemu, orzeszkom ziemnym i jajkom) (kU/l)	Całkowita ilość przeciwciał IgE w osoczu przeciwko roztoczom kurzu domowego, sierści kota, mleku krowiemu, orzeszkom ziemnym i jajkom, w analizowanym okresie obserwacji.	mediana (zakres) średnia (SE)
Stężenie IL-5 we krwi (pg/ml)	Stężenie IL-5 we krwi, dane dla populacji ogółem oraz dla pacjentów z IgE-zależną postacią atopowego zapalenia skóry	średnia (SE)
Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko sierści kota, psom, roztoczom kurzu domowego.	Odsetki pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko sierści kota, przeciwko psom; przeciwko roztoczom kurzu domowego, podawane oddzielnie dla każdego z typów przeciwciał, w analizowanym okresie obserwacji.	n (%)
Granulocyty eozynofilowe we krwi ($\times 10^9/l$)	Liczba granulocytów eozynofilowych we krwi.	mediana (zakres)
Odsetek bifidobakterii w kale.	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 12 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól.	mediana (zakres)
Odsetek <i>Clostridium lituseburense</i> / <i>Clostridium histolyticum</i> w kale	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 12 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól.	mediana (zakres)
Odsetek <i>Eubacterium rectale</i> / <i>Clostridium coccooides</i> w kale	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 12 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól.	mediana (zakres)

Odsetek <i>Lactobacillus/Enterococcus</i> w kale	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 12 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól.	mediana (zakres)
Odsetek <i>E. coli</i> w kale	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 12 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól.	mediana (zakres)
Bacteroides/Prevotella w kale	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 12 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól.	mediana (zakres)
Obecność <i>B. breve</i> M-16V w kale	Liczba pacjentów, u których wykryto obecność <i>B. breve</i> M-16V w próbkach kału pobranych w 1 i 12 tygodniu badania.	n (%)
Odsetek próbek stolca z obecnością <i>B. breve</i>	Liczba próbek stolca z obecnością <i>B. breve</i>	%
pH stolca	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 12 tygodniu.	mediana (zakres międzykwartyłowy, zakres)
Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, %	Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (octowego, propionowego, masłowego, izomasłowego, izowalerianowego) wyrażona jako odsetek całkowitej ilości SCFA. Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 12 tygodniu, metodą chromatografii gazowej.	mediana (zakres międzykwartyłowy, zakres)
Stężenie L-mleczanu w stolcu; Stężenie D-mleczanu w stolcu, mmol/kg mokrej masy	Zawartość D-mleczanu i L-mleczanu oznaczona w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu. Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 12 tygodniu, metodą chromatografii gazowej.	mediana (zakres międzykwartyłowy, zakres)
Parametry wzrostu (Z-score dla masy ciała, Z-score dla długości ciała (wysokości), Obwód głowy)	Zmiana standaryzowanych (z-score) masy, długości ciała i obwodu głowy po 12 tygodniach.	średnia (SE)
Spożycie formuły	Liczba ml spożytej mieszanki w ciągu doby.	średnia (SD)
Częstotliwość wypróżnień/dzień	Nie zdefiniowano.	mediana (zakres)
Konsystencja stolca	Konsystencja stolca oceniana na podstawie 5-punktowej skali: 1-wodnista; 2-miękka/przypominająca pudding; 3-miękka uformowana; 4-sucha, uformowana; 5-suche/twarde grudki.	mediana (zakres)
Biegunka	Liczba pacjentów, u których wystąpiła biegunka.	n (%)
≥1. epizodów suchego stolca	Liczba pacjentów, u których wystąpił ≥1 epizod suchego stolca.	n (%)
Nieżyt żołądka i jelit	Liczba pacjentów, u których wystąpił nieżyt żołądka i jelit.	n (%)
Zakażenia przewodu pokarmowego	Liczba pacjentów, u których wystąpiły zakażenia przewodu pokarmowego.	n (%)
Zaparcie	Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaparcie.	n (%)
Refluks	Liczba pacjentów, u których wystąpiło zapalenie przewodu pokarmowego.	n (%)
Pieluszkowe zapalenie skóry	Liczba pacjentów, u których zaobserwowano pieluszkowe zapalenie skóry.	n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem.	n (%)
Poważne zdarzenia niepożądane	Liczba pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane	n (%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	n (%)

Utrata pacjentów z badania	Liczba pacjentów utraconych z badania ogółem oraz w podziale na przyczyny.	n
AEs w obrębie układu oddechowego	Liczba pacjentów, u których wystąpiły AEs ze strony układu oddechowego: AEs w obrębie górnych dróg oddechowych włączając infekcje, bez niedrożności oskrzeli lub świszczącego oddechu (np. przeziębienie, kaszel ± gorączka), AEs w obrębie górnych dróg oddechowych włączając infekcje z niedrożnością oskrzeli (np. BHR, świszczący oddech), AEs w obrębie dolnych dróg oddechowych włączając infekcje, Inne AEs oddechowe	n (%)
AEs żołądkowo-jelitowe	Liczba pacjentów, u których wystąpiły AEs żołądkowo-jelitowe.	n (%)
Nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego po 12 tygodniach; liczba punktów od 1 (brak) do 4 (ciężki) (pieluszkowe zapalenie skóry, skurcze jelit, wzdęcie brzucha (bębniaca), wymioty)	Nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego po 12 tygodniach oceniane wg 4-stopniowej skali: liczba punktów od 1 (brak) do 4 (ciężki). Analizowano nasilenie następujących objawów: pieluszkowe zapalenie skóry, skurcze jelit, wzdęcie brzucha (bębniaca), wymioty.	średnia (SD)
Inne infekcje i objawy	Liczba pacjentów, u których wystąpiły inne infekcje i objawy.	n (%)
Parametry krwi w ocenie bezp. w 12 tyg.	Wskaźniki czynności wątroby (ALAT, ASAT, albumina) i nerek (kreatynina, mocznik).	średnia (SD)
Zastosowane leki	Odsetek pacjentów stosujących leki: jakiegokolwiek, antybiotyki, przeciwgrzybicze, leki stosowane w chorobach układu oddechowego, kortykosteroidy, inne leki.	% (n)

**mając na uwadze wiek dzieci, którym podawano preparat oraz czas stosowania należy wnioskować, iż były to produkty Nutrilon Pepti 1 i 2.

Badania dodatkowe

Tabela 19. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; NCT00664768: Burks 2015, Harvey 2017

Badanie	Burks 2015 i Harvey 2017
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędów (badanie średniej wiarygodności)
Liczba ośrodków	29 ośrodków
Typ badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, typu <i>double-blind</i> , typ IIA
Randomizacja	Brak informacji na temat metody randomizacji.
Zaślepienie	Zastosowano podwójnie zaślepienie (badanie typu <i>double-blind</i>). Badacze/obsługa medyczna oraz rodzice/opiekunowie nie mieli informacji na temat zastosowanej interwencji. Brak szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia.
Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Parametry wzrostu: Zmiana w standaryzowanej obwodzie głowy w odniesieniu do wieku (z score), Zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score), Zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score); • Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD;

	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek Bifidobacteria z ogółu bakterii, Odsetek Clostridium histolyticum z ogółu bakterii, Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides z ogółu bakterii, Odsetek Clostridium lituseburense z ogółu bakterii; • pH stolca; • Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA; • Spożycie mineralów i status mineralny (Harvey 2017); <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (ogółem, poszczególne rodzaje AEs oraz w podziale na łagodne, umiarkowane i ciężkie); • Utrata pacjentów z badania (ogółem oraz w podziale na przyczyny); • Spożycie formuły; • Częstotliwość wypróżnień (liczba wypróżnień dziennie); • Konsystencja, kolor stolca; • AEs żołądkowo-jelitowe (ogółem, biegunka); • Objawy alergiczne – inne; • Konieczność stosowania leków (leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego, antybiotyki systemowe, amoksylicilina); • Parametry krwi (albumina, pre-albumina, ferrytyna, całkowita zdolność wiązania żelaza, hemoglobina, hematokryt, azot mocznika, potas, wapń, fosfataza alkaliczna, białe krwinki, czerwone krwinki, średnia objętość komórki, płytki krwi, sód, kreatynina, chlorki). 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Zachowana w analizie skuteczności i bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	Randomizacji poddano 110 pacjentów. Utracono 20 pacjentów z powodu: braku danych odnośnie wyników leczenia (n=2); zdarzeń niepożądanych (n=9); naruszeń protokołu (n=1); wycofania zgody (n=3); innych przyczyn (n=3); zaginięcia (n=1)	
Źródła finansowania	Nutricia Research	
Publikacje do badania	Burks 2015, Harvey 2017	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 0-8 miesięcy życia; • alergia na białka mleka krowiego zależna lub niezależna od IgE potwierdzona na podstawie: podwójnie zaślepionej, kontrolowanej przez placebo próby prowokacji pokarmowej; historii ostrej reakcji po spożyciu mleka krowiego połączonej z pozytywnym wynikiem testu IgE; historii reakcji na białko mleka krowiego potwierdzonej przez specyficzne IgE>5 kU/l lub test skórny (SPT średnica≥3mm); nie potwierdzonej historii reakcji na białko mleka krowiego lecz z średnicą SPT≥6mm lub ze związanym z mlekiem krowim, alergicznym, eozynofilowym zapaleniem żołądka i jelit lub niezależną od IgE alergią na białko mleka krowiego. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • masa urodzeniowa poniżej 2,5 kg; • narodziny wcześniej niż w 37 tygodniu ciąży; • poważne, współistniejące choroby; • poważne wady wrodzone; • systemowe lub wrodzone infekcje; • stosowanie systemowych antybiotyków, prebiotyków lub probiotyków 2 tygodnie przed włączeniem do badań. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	AAF+synb	AAF
Liczebność, n	54	56
Wiek w miesiącach, średnia (SD)	4,72 (2,29)	4,45 (2,61)

Płeć męska, n (%)	33 (61)	35 (63)	
Grupa etniczna, n (%)	Azjaci	4 (7)	1 (2)
	Czarnoskórzy	11 (20)	5 (9)
	Latynosi	5 (9)	9 (16)
	Inna	5 (9)	9 (16)
	Biali	29 (54)	39 (70)
Wynik SCORAD, mediana (zakres)	0,0 (0,0-62,0)	4,5 (0,0-78,6)	
Masa ciała, g (SD)	6559 (1415)	6441 (1665)	
Długość ciała, cm (SD)	63,8 (5,1)	63,5 (6,2)	
Obwód głowy, cm (SD)	41,7 (2,5)	41,6 (3,0)	
Charakterystyka interwencji			
Cecha populacji/parametr	AAF+synb	AAF	
Dawkowanie	Formuła Neocate Infant (preparat aminokwasowy, AAF) DHA and ARA wzbogacona o synbiotyki (Neo-Syn, Nutricia)	Formuła Neocate Infant DHA and ARA	
Sposób podawania preparatu	Brak danych		
Okres leczenia	Preparat podawany był przez 16 tygodni		
Okres obserwacji	16 tygodni		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score)	Różnica w standaryzowanej masie ciała (z-score) między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia różnica (90% CI)	
Zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score)	Różnica w standaryzowanej długości ciała (z-score) między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia różnica (90% CI)	
Zmiana w standaryzowanej obwodzie głowy w odniesieniu do wieku (z-score)	Różnica w standaryzowanym obwodzie głowy (z-score) między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia różnica (90% CI)	
Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD	Zmiana współczynnika SCORAD. SCORAD (ang. Scoring Atopic Dermatitis) narzędzie służące do oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry. Całkowity SCORAD oblicza się jako: $A/5+7B/2+C$ gdzie: A-wynik dla powierzchni; B-wynik dla nasilenia; C-subiektywna ocena objawów.	Opisowo	
Odsetek Bifidobacteria z ogółu bakterii	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 16 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in	średnia (SD)	

	situ przy użyciu specyficznych sond. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	
Odsetek Clostridium histolyticum z ogółu bakterii	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 16 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ przy użyciu specyficznych sond. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	średnia (SD)
Odsetek Clostridium lituseburense z ogółu bakterii	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 16 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ przy użyciu specyficznych sond. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	nd
Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides z ogółu bakterii	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 16 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ przy użyciu specyficznych sond. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	średnia (SD)
pH stolca	Zmierzone bezpośrednio w temperaturze pokojowej za pomocą HandyLab pH meter (Schott Glas)	średnia (SD)
Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, %	Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (octowego, propionowego, masłowego) wyrażona jako odsetek całkowitej ilości SCFA. Oznaczono za pomocą chromatografii gazowej.	średnia (SD)
AEs żołądkowo-jelitowe	Odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie AEs żołądkowo-jelitowych (ogółem, biegunka)	n (%)
Objawy alergiczne - inne	Odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie innych objawów alergii	n (%)
Spżycie formuły	Brak danych liczbowych (dla populacji ogólnej włączonej do badania). Wyniki przedstawiono opisowo.	
Zdarzenia niepożądane ogółem	Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem	n (%)
Zdarzenia niepożądane w podziale na łagodne, umiarkowane i ciężkie	Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane łagodne, umiarkowane i ciężkie	n (%)
Konsystencja stolca	Konsystencja stolca określona w skali od najbardziej do najmniej preferowanej.	nd
Kolor stolca	Kolor stolca określony w skali od najbardziej do najmniej preferowanego.	wartość p
Częstotliwość wypróżnień (liczba wypróżnień dziennie)	Częstotliwość wypróżnień (liczba wypróżnień dziennie) określona w kategoriach: „brak wypróżnień”, „1-4”, „5-8”, „9-12”, „ponad 12”	nd
Konieczność stosowania leków	Odsetek pacjentów przyjmujących leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego, antybiotyki systemowe, amoksylicyna)	%
Utrata pacjentów z badania	Liczba pacjentów w każdej z grup, których utracono z badania, ogółem oraz w podziale na przyczyny	n
Parametry krwi	Wyniki zostały pominięte w publikacji <i>Burks 2015</i> . W publikacji <i>Harvey 2017</i> zamieszczono dane bez podziału na grupy. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki w formie opisowej.	
Spżycie minerałów i status mianalny	W publikacji <i>Harvey 2017</i> ujęto wyniki bez podziału na grupy (AAF+synb vs AAF). W niniejszej analizie przedstawiono je w formie opisowej jako dane uzupełniające.	

Tabela 20. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; NTR3979 [Candy 2017, dane z Netherlands Trial Register]

Badanie	NTR3979
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	11 ośrodków w Wlk. Brytanii, Włoszech, Belgii, Szwecji
Typ badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, typu <i>double-blind</i> , typ IIA
Randomizacja	Losową alokację przeprowadzono za pomocą centralnego systemu odpowiedzi w postaci interaktywnej platformy (Orca Pharma, Heesch, Holandia). Kod randomizacji wygenerowany został przez specjalną sekwencję/algorytm przy użyciu randomizacji blokowej w celu zapewnienia, że przypisanie do obu grup jest równe i niezależne.
Zaślepienie	Zastosowano podwójnie zaślepienie (badanie typu <i>double-blind</i>). Formuły były identycznie zapakowane w puszki po 400 g i oznakowane jednoliterowym kodem, tak aby rodzice/opiekunowie oraz osoby oceniające nie miały wiedzy na temat na przydziału pacjentów do grup.
Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano. Celem badania była ocena efektywności stosowania AAF+synbiotyk vs AFF w populacji pacjentów z alergią na mleko krowie (nie-IgE zależną).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek bifidobakterii w kale (wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii); • Odsetek <i>Eubacterium rectale</i>/<i>Clostridium coccoides</i> w kale (ER/CC) (wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii). <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wydzielnicze IgA w kale; • Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale; • Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem <i>baseline</i>; • Charakterystyka stolca (kolor, konsystencja), częstotliwość wypróżnień; • Objawy alergiczne (skórne, w obrębie układu oddechowego, ogólnoustrojowe i żołądkowo-jelitowe); • Parametry wzrostu; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (ogółem oraz z podziałem łagodne, umiarkowane i ciężkie); • Utrata pacjentów z badania (ogółem oraz z podziałem na przyczyny); • Zaburzenia żołądkowo-jelitowe; • Infekcje i zarażenia; • Spożycie formuły; • Konieczność stosowania leków wspomagających (jakichkolwiek oraz przeciwinfekcyjnych podawanych systemowo).
Informacja o utracie pacjentów z badania	Zamieszczono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w analizie skuteczności. Nie zachowana w analizie bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania	Randomizacji poddano 71 pacjentów (AAF+synb n=35; AAF n=36). Badanie ukończyło 60 pacjentów (AAF+synb n=28; AAF n=35). Z grupy AAF+synb

utracono 7 pacjentów, w tym 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 z innych przyczyn, natomiast z grupy AAF utracono łącznie 4 pacjentów, w tym 1 z powodu naruszenia protokołu, a 3 z powodu wycofania zgody.

Źródła finansowania

Nutricia Research BV

Publikacje do badania

Candy 2017, dane z Netherlands Trial Register

Kryteria włączenia

- wiek poniżej 13 miesięcy;
- kliniczna historia lub silne podejrzenie alergicznej reakcji na białko mleka krowiego z co najmniej jednym z wymienionych objawów (żołądkowo-jelitowych) w momencie włączenia do badania:
 - a. słabe przybieranie na wadze po włączeniu białka mleka krowiego do diety,
 - b. częste ulewanie lub wymioty związane ze spożyciem białka mleka krowiego,
 - c. długotrwałe biegunki z negatywnymi wynikami badań stolca,
 - d. zaparcia o stolcu miękkim,
 - e. krew w stolcu,
 - f. niedokrwiłość z niedoboru żelaza spowodowana ukrytą lub makroskopową utratą krwi w stolcu, niespowodowana infekcją lub niedoborami w diecie,
 - g. enteropatia eozynofilowa,
 - h. przewlekła kolka (>3 godziny na dzień, co najmniej 3 dni w tygodniu w ponad 3 tygodniowym okresie czasu),
- jeżeli wyniki testu na specyficzne IgE (RAST) dla białka mleka krowiego i/lub testu skórniego na mleko krowie są dostępne, wynik jest negatywny lub brak wykrywalnego poziomu IgE we krwi (<0,1 kU/l);
- oczekiwane minimalne spożycie produktu (dienne) na koniec drugiego tygodnia:
 - a. 0-6 miesięcy: 500 ml,
 - b. 6-8 miesięcy: 450 ml,
 - c. 9 i więcej miesięcy: 350ml,
- pisemna zgoda dostarczona przez rodziców/opiekunów, zgodnie z lokalnym prawem.

Kryteria wykluczenia

- masa urodzeniowa poniżej 2500 g;
- niemowlęta urodzone wcześniej niż w 37. tygodniu ciąży, które wymagają podawania preparatu dla wcześniaków w momencie włączenia do badania;
- poważne choroby współistniejące;
- niemowlęta z czynnościowymi objawami żołądkowo-jelitowymi, u których nie podejrzewa się atopii i alergii pokarmowej;
- autoimmunologiczna lub glutenezależna enteropatia;
- zespół zapalenia jelit wywołany przez białka pokarmowe;
- ostra lub przewlekła biegunka wtórna do potwierdzonego, zakażenia przewodu pokarmowego;
- zaburzenia behawioralne z jadłowstrętem lub lękiem przed jedzeniem;
- niemowlęta, które przeszły zabieg chirurgiczny układu pokarmowego taki jak resekcja jelita czy umieszczenie stomii;
- zespół Down'a lub inne zespoły przy których czynnościowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe są powszechne;
- stosowanie bakterii probiotycznych lub napojów/suplementów zawierających probiotyki 4 tygodnie przed włączeniem do badań i w trakcie trwania badań;
- stosowanie systemowych antybiotyków lub antymikotyków 4 tygodnie przed włączeniem do badań i w trakcie trwania badań;
- niepewność badacza co do chęci lub zdolności badanego do postępowania zgodnie z protokołem;
- uczestnictwo w innych badaniach dotyczących innych produktów jednocześnie lub na 2 tygodnie przed włączeniem do badań.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	AAF+synb	AAF
Liczebność, n	54	56
Wiek w miesiącach, średnia (SD)	średnia (SD)	5,67 (3,24)
	zakres	1,8 – 12,8
Płeć, n (%)	żeńską	10* (28,6)
	męską	25* (71,4)
Rasa, n (%)	Azjaci	2* (5,7)
	Czarna	1* (2,9)
	Biała/kaukaska	31* (88,6)
	Mieszana/inna	1* (2,9)
Typ porodu, n (%)	cesarskie cięcie	7* (20,0)
	waginalny	28* (80,0)
Miejsce zamieszkania, n (%)	Belgia	6* (17,1)
	Wlk. Brytania	21* (60,0)
	Włochy	6* (17,1)
	Szwecja	2* (5,7)

Charakterystyka interwencji

Cecha populacji/parametr	AAF+synb	AAF
Dawkowanie	Hipoalergiczny preparat dla niemowląt oparty na aminokwasach (AAF) Neocate LCP; (Nutricia Advanced Medical Nutrition) wzbogacony o synbiotyki: Bifidobacterium breve M-16 V (Morinaga Milk Industry) w stężeniu of $1,47 \times 10^9$ CFU/100 ml formuły jako probiotyk oraz mieszanka oligofruktozy oraz długołańcuchowej inuliny w proporcji 9:1 (BENEO-Orafti SA, Oreye) w stężeniu 0,63 g/100 ml) jako prebiotyk. Ilość podawanego preparatu była zależna od wieku (od końca tyg. 2.) i wynosiła minimum 500 ml: 0-6 miesięcy, 450 ml: 6-8 miesięcy, 350 ml: 49 miesięcy.	Preparat dla niemowląt oparty na aminokwasach bez dodatku synbiotyku (AAF) - Neocate LCP; Nutricia Advanced Medical Nutrition. Ilość podawanego preparatu była zależna od wieku (od końca tyg. 2.) i wynosiła minimum 500 ml: 0-6 miesięcy, 450 ml: 6-8 miesięcy, 350 ml: 49 miesięcy.
Sposób podawania preparatu		Doustnie
Okres leczenia		8 tygodni
Okres obserwacji		8 tygodni

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Odsetek Bifidobakterii w kale	Odsetek Bifidobakterii w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii	%
Odsetek <i>Eubacterium rectale</i> / <i>Clostridium</i> w kale (ER/CC)	Odsetek <i>Eubacterium rectale</i> / <i>Clostridium coccooides</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii	%

Częstość wypróżnień	Średnia liczba punktów w zależności od liczby wypróżnień. Nie zdefiniowano jaka liczba punktów przyznawana jest za konkretne częstości wypróżnień.	Średnia (SD)
Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem <i>baseline</i>	Zmiana liczby punktów w skali SCORAD względem wartości wyjściowych potraktowana została jako jeden z parametrów oceniających objawy skórne alergii.	średnia (SD)
Objawy alergiczne (skórne, w obrębie układu oddechowego, ogólnoustrojowe i żołądkowo-jelitowe)	Raportowane przez rodziców objawy alergiczne oceniane wg 4-stopniowej skali. Przedstawiono graficznie i opisowo. Ze względu na słabą jakość wykresów i duże ryzyko nieprecyzyjnego odczytania wartości z wykresu, w analizie przyjęto interpretację opisową autorów badania.	średnia (95% CI)
Parametry wzrostu	Nie zdefiniowano. Podano jedynie informację, iż oceniano standardowe parametry antropometryczne.	Opisowo
Spżycie formuły	Ilość spożytej formuły w ml/dzień.	średnia (SD)
Konieczność stosowania leków wspomagających (jakichkolwiek oraz przeciwiinfekcyjnych podawanych systemowo).	Liczba i odsetek pacjentów, którym podawano leczenie wspomagające (w tym leki przeciwiinfekcyjne stosowane systemowo)	n (%)
Utrata pacjentów z badania	Liczby pacjentów w każdej z grup, którzy ukończyli badanie posłużyły do kalkulacji liczby pacjentów, których utracono z badania.	n
Zdarzenia niepożądane (ogółem oraz z podziałem łagodne, umiarkowane i ciężkie)	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na łagodne, umiarkowane i ciężkie.	n (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	n (%)
Infekcje i zarażenia	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje i zarażenia.	n (%)

Tabela 21. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; *Taniuchi 2005*

Badanie		<i>Taniuchi 2005</i>
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Wysokie ryzyko błędu (badanie niskiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Brak informacji
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, typ IIB
	Randomizacja	Brak informacji na temat metody randomizacji.
	Zaślepienie	Brak informacji o zaślepieniu.
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba (i odsetek) wybranych grup bakterii w kale (bakterii ogółem, bakterii tlenowych, Enterobacteriaceae, Streptococcus/Enterococcus, Staphylococcus, drożdży, Candida, Corynebacterium, bakterii beztlenowych, Lactobacillus, Bifidobacterium, Eubacterium, Bacteroidaceae, Peptococcaceae, Clostridium-inne, Clostridium perfringens, Veillonell); Wyniki oceny objawów alergicznych (całkowity, dla objawów skórnych, żołądkowo-jelitowych, oddechowych, stosowanie maści).

Informacja o utracie pacjentów z badania	Brak informacji
Analiza ITT	Zachowana w analizie skuteczności i bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	Brak informacji
Źródła finansowania	Morinaga Houshikai and Mami Mizutani Foundation
Publikacje do badania	Taniuchi 2005

Kryteria włączenia

- niemowlęta z nadwrażliwością na mleko krowie definiowaną jako pozytywny wynik RAST lub testu skórniego i występowanie objawów alergicznych podczas karmienia mlekiem krowim lub poprawa objawów alergicznych po eliminacji mleka krowiego z diety;
- atopowe zapalenie skóry zgodnie z kryteriami Hanifina i Rajki;
- karmione preparatem New-MA-1 przez co najmniej 2 tygodnie;
- Bifidobacterium* mniej niż 30% mikroflory kałowej;

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	eHF+synb	eHF
Liczebność, n	10	7
Płeć męska, n	8	6
Wiek (miesiące), średnia (zakres)	9,7 (5,0; 18,5)	9,1 (3,1; 14,7)
Rumień, n	10	7
Świszczący oddech, n	1	1
Biegunka, n	2	1
Całkowite IgE (IU/ml), zakres	33; 898	<2; 1471
IgE-mleko (IU/ml), zakres	0,12; 87	<0,05; >100
IgE-białko jaja (IU/ml), zakres	5; 64	0,14; >100
IgE-soja (IU/ml), zakres	<0,05; 11,03 ¹	<0,05; 39,4
IgE-ryż (IU/ml), zakres	<0,05; 2,2	<0,05; 6,47
IgE-pszenica (IU/ml), zakres	<0,05; 44	<0,05; 42,28
IgE-kurz domowy (IU/ml), zakres	0,13; 21 ²	<0,05; 22 ³
Odsetek bakterii tlenowych, % (SD)	31,58 (28,1)	39,68 (32,7)
Odsetek <i>Enterobacteriaceae</i> , % (SD)	13,42 (18,7)	21,29 (25,3)
Odsetek <i>Streptococcus/Enterococcus</i> , % (SD)	17,33 (22,6)	16,77 (18,1)
Odsetek <i>Staphylococcus</i> , % (SD)	0,84 (2,6)	0,0 (0,0)
Odsetek drożdży, % (SD)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Odsetek <i>Candida</i> , % (SD)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Odsetek <i>Corynebacterium</i> , % (SD)	0,0 (0,0)	1,62 (4,3)
Odsetek bakterii beztlenowych, % (SD)	68,42 (28,1)	60,32 (32,7)
Odsetek <i>Lactobacillus</i> , % (SD)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)

Odsetek <i>Bifidobacterium</i> , % (SD)	10,62 (14,9)	7,30 (10,7)
Odsetek <i>Eubacterium</i> , % (SD)	2,85 (5,9)	0,0 (0,0)
Odsetek Bacteroidaceae, % (SD)	25,95 (18,0)	23,49 (22,5)
Odsetek Peptococcaceae, % (SD)	10,78 (15,1)	13,00 (24,4)
Odsetek <i>Clostridium</i> -inne, % (SD)	17,24 (14,8)	15,97 (15,1)
Odsetek <i>Clostridium perfringens</i> , % (SD)	0,02 (0,1)	0,24 (0,6)
Odsetek <i>Veillonella</i> , % (SD)	0,96 (1,5)	0,31 (0,7)
Charakterystyka interwencji		
Cecha populacji/parametr	eHF+synb	eHF
Dawkowanie	Liofilizowane kultury <i>Bifidobacterium breve</i> M-16V dodano do preparatu mlekozastępczego opartego na hydrolizacie kazeiny (New-MA-1) w ilości 5x10 ⁹ lub 15x10 ⁹ na dzień.	Preparat mlekozastępczy oparty na hydrolizacie kazeiny (New-MA-1) bez dodatku probiotyku
Sposób podawania preparatu	Doustnie	
Okres leczenia	Preparat podawany był przez 3 miesiące	
Okres obserwacji	3 miesiące	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Odsetek bakterii tlenowych, % Liczba bakterii tlenowych w kale	Odsetek bakterii tlenowych w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek <i>Enterobacteriaceae</i> , % Liczba bakterii tlenowych w kale	Odsetek <i>Enterobacteriaceae</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek <i>Streptococcus/Enterococcus</i> , % Liczba bakterii <i>Streptococcus/Enterococcus</i> w kale	Odsetek <i>Streptococcus/Enterococcus</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek <i>Staphylococcus</i> , % Liczba bakterii <i>Staphylococcus</i> w kale	Odsetek <i>Staphylococcus</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek drożdży, % Liczba drożdży w kale	Odsetek drożdży w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek <i>Candida</i> , % Liczba bakterii tlenowych w kale	Odsetek <i>Candida</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)

Odsetek <i>Corynebacterium</i> , % Liczba bakterii <i>Corynebacterium</i> w kale	Odsetek <i>Corynebacterium</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii. Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek bakterii beztlenowych % Liczba bakterii beztlenowych w kale	Odsetek bakterii beztlenowych w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii. Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek <i>Lactobacillus</i> , % Liczba bakterii <i>Lactobacillus</i> w kale	Odsetek <i>Lactobacillus</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek <i>Bifidobacterium</i> , % Liczba bakterii <i>Bifidobacterium</i> w kale	Odsetek <i>Bifidobacterium</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek <i>Eubacterium</i> , % Liczba bakterii <i>Eubacterium</i> w kale	Odsetek <i>Eubacterium</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek Bacteroidaceae, % Liczba bakterii Bacteroidaceae w kale	Odsetek Bacteroidaceae w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek Peptococcaceae, % Liczba bakterii Peptococcaceae w kale	Odsetek Peptococcaceae w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek <i>Clostridium</i> -inne, % Liczba bakterii <i>Clostridium</i> -inne w kale	Odsetek <i>Clostridium</i> innych niż <i>C. perfringens</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek <i>Clostridium perfringens</i> , % Liczba bakterii <i>Clostridium perfringens</i> w kale	Odsetek <i>Clostridium perfringens</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Odsetek <i>Veillonella</i> , % Liczba bakterii <i>Veillonella</i> w kale	Odsetek <i>Veillonella</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii Log ₁₀ liczby bakterii/g kału	średnia (SD)
Całkowity wynik oceny objawów alergii	Wynik oceny nasilenia objawów alergicznych, na który składają się ocena dla objawów skórnych, żołądkowo-jelitowych, oddechowych oraz stosowanie maści	Opisowo, brak szczegółowych wartości liczbowych
Ocena objawów skórnych	Wynik oceny objawów skórnych punktowanych w zależności od stopnia nasilenia (rosnąco) od 0-2 dla lichenifikacji, rumienia i pękania w 4 miejscach ciała i od 0-3 dla świądu i bezsenności.	Opisowo, brak szczegółowych wartości liczbowych

1) dane dla n=9; 2) dane dla n=7; 3) dane dla n=4

Tabela 22. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; Harvey 2014

Badanie	Harvey 2014
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Nieznane ryzyko błędu
Liczba ośrodków	11 ośrodków
Σ • Typ badania	Randomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe, typu <i>double-blind</i> , typ IIA

Randomizacja	Brak informacji na temat metody randomizacji.	
Zaślepienie	Zastosowano podwójnie zaślepienie (badanie typu <i>double-blind</i>).	
Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana w obwodzie głowy - współczynnik dla AAF+synb/AAF; Zmiana w długości ciała - współczynnik dla AAF+synb/AAF; Zmiana w masie ciała – współczynnik dla AAF+synb/AAF; Charakterystyka stolca: konsystencja, kolor stolca, częstotliwość wypróżnień; Objawy żołądkowo-jelitowe: kolka, wzdęcia, wymioty, ślinienie się; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane (ogółem, lekkie, umiarkowane, ciężkie oraz w podziale na związane z leczeniem i niezwiązane z leczeniem); Utrata pacjentów z badania (ogółem oraz w podziale na przyczyny); Pobór formuły; Parametry krwi (azot mocznika, kreatynina, sód, potas, dwutlenek węgla, chlorki) 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Zachowana w analizie skuteczności i bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	Randomizacji poddano 115 pacjentów. Utracono 45 pacjentów z powodu: zdarzeń niepożądanych (n=22); wycofania zgody (n=20); innych przyczyn (n=3);	
Źródła finansowania	Nutricia Research	
Publikacje do badania	Harvey 2014	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek: do 15 dni od urodzenia; zgoda rodzica/opiekuna na przyjmowanie tylko badanej formuły przez cały czas trwania badania; 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> masa urodzeniowa poniżej 2,5 kg; narodziny wcześniej niż w 37 tygodniu ciąży; poważne, współistniejące choroby; poważne wady wrodzone; systemowe lub wrodzone infekcje; choroby serca, dróg oddechowych, choroby hematologiczne, układu pokarmowego lub ogólnoustrojowe; stosowanie systemowych antybiotyków; 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	AAF+synb	AAF
Liczebność, n	59	56
Wiek w miesiącach, średnia (SD) [min- max]	10,6 (4,1) [4-16]	10,5 (4,3) [3-16]
Płeć, n (%)	Mężczyźni	35 (59)
	Kobiety	24 (41)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	3,45 (0,45)	3,54 (0,46)
Długość ciała, cm, średnia (SD)	51,3 (2,3)	51,6 (2,5)

Ohwód głowy, cm, średnia (SD)	35,1 (1,6)	35,4 (1,3)
Charakterystyka interwencji		
Cecha populacji/parametr	AAF+synb	AAF
Dawkowanie	Formuła Neocate Infant (preparat aminokwasowy; AAF) DHA and ARA wzbogacona o synbiotyki (Neo-Syn, Nutricia)	Formuła Neocate Infant DHA and ARA
Sposób podawania preparatu	Brak danych	
Okres leczenia	Preparat podawany był przez 16 tygodni	
Okres obserwacji	16 tygodni	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana w masie ciała – współczynnik dla AAF+synb/AAF	Współczynnik standaryzowanej masy ciała (z-score) między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia różnica (90% CI)
Zmiana w długości ciała – współczynnik dla AAF+synb/AAF	Współczynnik standaryzowanej długości ciała (z-score) między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia różnica (90% CI)
Zmiana w obwodzie głowy – współczynnik dla AAF+synb/AAF	Współczynnik standaryzowanego obwodu głowy (z-score) między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia różnica (90% CI)
Zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score)	Nie zdefiniowano	średnia (SE)
Konsystencja stolca	Konsystencja stolca określona w skali od 1-5, gdzie 1= wodnisty, 2=konsystencja puddingu, 3= miękki, 4= suchy, uformowany, 5= twarde, suche kuliste.	Średnia (zakres)
Kolor stolca	Kolor stolca określony w skali od 1- 5, gdzie 1=zielony, 2= żółty, 3=żółto/brązowy, 4= ciemnobrązowy, 5= czarny.	Średnia (zakres)
Częstotliwość wypróżnień	Częstotliwość wypróżnień (liczba wypróżnień dziennie) określona w skali od 1 do 5, gdzie: 1= brak wypróżnień, 2= 1-4 stolców, 3= 5-8 stolców, 4= 9-12 stolców, 5= ponad 12 stolców.	Średnia (zakres)
Slinienie się	Opisywane z zastosowaniem skali od 1 do 5, gdzie 1=brak, 2= niewielkie, 3= umiarkowane, 4= poważne.	Średnia (zakres)
Wymioty	Opisywane z zastosowaniem skali od 1 do 5, gdzie 1=brak, 2= niewielkie, 3= umiarkowane, 4= poważne.	Średnia (zakres)
Wzdęcia	Opisywane z zastosowaniem skali od 1 do 5, gdzie 1= brak, 2=łagodne, 3=umiarkowane, 4= ciężkie, 5= bardzo ciężkie	Średnia (zakres)
Kolka	Opisywane z zastosowaniem skali od 1 do 5, gdzie 1=brak, 2=łagodne, 3=umiarkowane, 4= ciężkie, 5= bardzo ciężkie	Średnia (zakres)

Pobór formuły	Nie zdefiniowano	Średnia (SD)
Zdarzenia niepożądane ogółem	Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem	n (%)
Zdarzenia niepożądane: łagodne, umiarkowane i ciężkie	Liczba zdarzeń niepożądanych w podziale na łagodne, umiarkowane i ciężkie	n
Zdarzenia niepożądane: związane i niezwiązane z leczeniem ogółem	Liczba zdarzeń niepożądanych w podziale związane i niezwiązane z leczeniem	n
Zdarzenia niepożądane: związane i niezwiązane z leczeniem – poszczególne typy	Liczba pacjentów, u których wystąpiły poszczególne typy zdarzeń niepożądanych związanych i niezwiązanych z leczeniem	n (%)
Utrata pacjentów z badania	Liczba pacjentów w każdej z grup, których utracono z badania ogółem oraz w podziale na przyczyny	n
Parametry krwi	Wyniki zostały pominięte w publikacji	

Tabela 23. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; *Abrahamse-Berkeveld 2016*, [redacted]

Badanie		<i>Abrahamse-Berkeveld 2016 (ATOS)</i>
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie wysokiej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, ośrodki na terenie Niemiec	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, typu <i>double-blind</i> , typ IIA
	Randomizacja	Randomizacja 4-blokowa ze stratyfikacją względem ośrodka i alergii w historii rodziny (co najmniej jeden członek rodziny cierpiący na atopowe zapalenie skóry, katar sienny lub astmę). Randomizacja z przydziałem do dwóch grup (formuła z dodatkiem synbiotyku i formuła bez synbiotyku-kontrola)
	Zaślepienie	Zastosowano podwójnie zaślepienie (badanie typu <i>double-blind</i>). Obydwie formuły miały podobny zapach, smak i wygląd.
	Hipoteza badawcza	Badanie równoważności (<i>equivalence</i>).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzienny wzrost masy ciała (g/dzień). <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wzrost długości ciała, cm/tydzień; Wzrost obwodu głowy, cm/tydzień; Zmiana w masie ciała w odniesieniu do wieku (z score); Zmiana w długości ciała w odniesieniu do wieku (z score); Odsetek bakterii w kale: <i>Bacteroides/Prevotella</i>, <i>Clostridium histolyticum/Clostridium lituseburense</i>, Bifidobakterii, Enterobacteriaceae, <i>Eubacterium rectale/Clostridium coccoides</i>, <i>Lactobacillus/enterokoki</i>; pH stolca; Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, zawartość rozgałęzionych kwasów tłuszczowych w stolcu, Zawartość mleczanu w stolcu. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane ogółem; Utrata pacjentów z badania (ogółem oraz w podziale na przyczyny); Dzienne spożycie formuły; Częstotliwość wypróżnień; 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Konsystencja stolca, nasilenie zaparć, biegunki, kolki, wymiotów, ulewania, wzdęć, odpieluszkowych podrażnień skóry, częstotliwość płaczu i ocena snu, obecność objawów atopowych; • Niezwiązane z infekcją choroby lub AEs w obrębie górnych dróg oddechowych; • Wskaźniki czynności wątroby i nerek we krwi.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w analizie skuteczności i bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania	<p>Randomizacji poddano 228 niemowląt, z których 211 włączono do populacji ITT (pozostałe wykluczono ze względu na brak informacji o przyjmowaniu badanej formuły).</p> <p>Utracono 109 pacjentów z powodu: niestosowania się do protokołu (47), stosowania antybiotyków (9), hospitalizacji (1), odmowy przyjmowania formuły (11), niezaspokojenia głodu (9), atopowego zapalenia skóry (2), wycofania zgody (3), płaczu (2), zaparcia (9), biegunki (3), wymiotów (11), bólu brzucha (3), innych przyczyn (3)</p>
Źródła finansowania	Nutricia Research (Holandia)
Publikacje do badania	Abrahamse-Berkeveld 2016, [REDACTED]

Kryteria włączenia

- Niemowlęta poniżej 35. dnia życia, karmione wyłącznie preparatem mlekozastępczym i o normalnej wadze ze względu na wiek i płeć (pomiędzy 10 a 90 percentylem);
- Niemowlęta z donoszonej ciąży (≥37 tygodni).

Kryteria wykluczenia

- Objawy alergiczne (np. atopowe zapalenie skóry, świszczący oddech);
- Stosowanie antybiotyków przed włączeniem do badania;
- Wady wrodzone lub zaburzenia chromosomalne, które mogą wpłynąć na wzrost;
- Obecne w historii rodziców i pre-lub perinatalne oznaki dziedzicznych niedoborów odporności;
- Wrodzona infekcja.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	eHF+synb	eHF
Liczebność, n	100	111
Waga urodzeniowa, g (SD)	3450 (434)	3300 (424)
Wiek ciążowy, tygodnie (SD)	39,4 (1,2)	39,0 (1,4)
Poród naturalny, %	75,8	67,6
Płeć męska, %	59,0	43,2
Masa ciała, g (SD)	4031 (665)	3892 (685)
Długość ciała, cm (SD)	53,2 (2,2)	52,4 (2,6)
Obwód głowy, cm (SD)	36,6 (1,6)	36,2 (1,6)
Wiek, dni (SD)	23,3 (11,7)	22,5 (11,2)
Wzrost matki, m (SD)	1,67 (0,07)	1,67 (0,06)
Waga matki, kg (SD)	74,4 (17,6)	70,4 (15,7)
BMI matki, kg/m ² (SD)	26,5 (5,6)	25,2 (5,4)
Wzrost ojca, m (SD)	1,80 (0,08)	1,80 (0,08)

Waga ojca, kg (SD)	81,4 (13,1)	83,5 (13,4)	
Zagrożone atopią, %	39,0	42,3	
Atopowe objawy skórne, %	11,0	1,8	
Charakterystyka interwencji			
Cecha populacji/parametr	eHF+synb	eHF	
Dawkowanie	Formuła dla niemowląt na bazie hydrolizatu białka serwatkowego wzbogacona o synbiotyki składający się z mieszaniny krótkołańcuchowych galakto-oligosacharydów i długołańcuchowych frukto-oligosacharydów w stosunku 9:1 (0,8g na 100ml formuły) oraz Bifidobacterium breve M-16V (1,3x10 ⁹ CFU na 100ml)	Formuła dla niemowląt na bazie hydrolizatu białka serwatkowego bez dodatku synbiotyku.	
Sposób podawania preparatu	Brak danych		
Okres leczenia	Preparat podawany był przez 13 tygodni		
Okres obserwacji	13 tygodni		
Charakterystyka dwóch formuł użytych w badaniu			
Średnia zawartość w 100 ml preparatu	eHF+synb	eHF	
Wartość energetyczna	kcal	66	66
	kJ	276	276
Białko, g hydrolizatu serwatki	1,6	1,6	
Tłuszcz, g	3,6	3,6	
Kwas linolowy, g	0,36	0,36	
Kwas alfa linolenowy, g	0,07	0,07	
Całkowite węglowodany, g	6,8	6,8	
Glukoza, g	0,1	0,1	
Laktoza, g	2,6	2,6	
Maltoza, g	0,5	0,5	
Polisacharydy, g	3,6	3,6	
Transgalakto-oligosacharydy, g	0,72	-	
Inulina, g	0,08	-	
<i>Bifidobacterium breve</i> , cfu	12,6x10 ⁸	-	
Mineraty	Ca, mg	52	52
	P, mg	26	26
	Mg, mg	5	5
	Na, mg	19	19
	K, mg	71	71
	Cl, mg	45	45
	Fe, mg	0,5	0,5

Zn, mg	0,5	0,5
Cu, mg	0,04	0,04
I, µg	10	10
Se, µg	1,2	1,2
witamina A, µg RE	60	60
β-karoten, µg	4,6	4,6
witamina D, µg	1,5	1,5
witamina E, α-TE	1,1	1,1
witamina K, mg	5,2	5,2
witamina B ₁ , mg NE	0,04	0,04
witamina B ₂ , mg	0,1	0,1
niacyna, mg NE	0,7	0,7
witamina B ₆ , mg	0,04	0,04
witamina B ₁₂ , µg	0,18	0,18
witamina C, mg	8	8
kwask foliowy, µg	11	11
kwask pantotenowy, mg	0,3	0,3
cholina, mg	7	7
Tauryna, mg	4,6	4,6

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Dzienny wzrost masy ciała, g/dzień	Średni dzienny wzrost masy ciała obliczany w oparciu o pomiary masy ciała wykonywane nago, w pozycji leżącej za pomocą elektronicznej wagi o dokładności 10g.	średnia (SD)
Wzrost długości ciała, cm/tydzień	Średni wzrost długości ciała mierzony w pozycji leżącej z dokładnością 0,1cm.	średnia (SD)
Wzrost obwodu głowy, cm/tydzień	Średni wzrost obwodu głowy w przeciągu tygodnia.	średnia (SD)
Zmiana w długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score)	Nie zdefiniowano	średnia (SD)
Zmiana w masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score)	Nie zdefiniowano	średnia (SD)
Dzienne spożycie formuły, ml/d	Średnie dzienne spożycie formuły obliczone w oparciu o notatki rodziców.	średnia (SD)
Częstotliwość wypróżnień	Liczba wypróżnień w ciągu dnia.	średnia (SD)
Konsystencja stolca	Konsystencja stolca oceniana na podstawie 5-punktowej skali: 1-wodnista; 2-miękka/przypominająca pudding; 3-miękka uformowana; 4-sucha, uformowana; 5-suche/twarde grudki.	średnia (SD)
Nasilenie biegunki	Nasilenie biegunki wyrażone za pomocą 4-punktowej skali: 0-brak, 1-lagodne, 2-umiarkowane, 3-ciężkie.	średnia (SD)

Nasilenie zaparć	Nasilenie zaparć wyrażone za pomocą 4-punktowej skali: 0-brak, 1-łagodne, 2-umiarkowane, 3-ciężkie.	średnia (SD)
Nasilenie kolki	Nasilenie kolki wyrażone za pomocą 4-punktowej skali: 0-brak, 1-łagodne, 2-umiarkowane, 3-ciężkie.	średnia (SD)
Nasilenie wymiotów	Nasilenie wymiotów wyrażone za pomocą 4-punktowej skali: 0-brak, 1-łagodne, 2-umiarkowane, 3-ciężkie.	średnia (SD)
Nasilenie ulewania	Nasilenie ulewania wyrażone za pomocą 4-punktowej skali: 0-brak, 1-łagodne, 2-umiarkowane, 3-ciężkie.	średnia (SD)
Nasilenie wzdęć	Nasilenie wzdęć wyrażone za pomocą 4-punktowej skali: 0-brak, 1-łagodne, 2-umiarkowane, 3-ciężkie.	średnia (SD)
Nasilenie odpieluszkowego podrażnienia skóry	Nasilenie odpieluszkowego podrażnienia skóry wyrażone za pomocą 4-punktowej skali: 0-brak, 1-łagodne, 2-umiarkowane, 3-ciężkie.	średnia (SD)
Częstotliwość płaczu	Częstotliwość płaczu wyrażona za pomocą 10-punktowej skali, gdzie 10 to płacz bardzo częsty.	średnia (SD)
Ocena snu	Sen dziecka oceniany w 10-punktowej skali, gdzie 10 to sen bardzo dobry.	średnia (SD)
Odsetek <i>Clostridium histolyticum</i> / <i>Clostridium lituseburense</i> , %	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	mediana (zakres)
Odsetek <i>Bacteroides/Prevotella</i> , %	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	mediana (zakres)
Odsetek bifidobakterii, %	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	mediana (zakres)
Odsetek Enterobacteriaceae, %	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	mediana (zakres)
Odsetek <i>Eubacterium rectale</i> / <i>Clostridium coccooides</i> , %	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	mediana (zakres)
Odsetek <i>Lactobacillus</i> /enterokoki, %	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> przy użyciu specyficznych sond. Wynik dla jednego pacjenta stanowi średnią z mikroskopowej obserwacji 25 pól. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	mediana (zakres)

pH stolca	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu.	mediana (zakres)
Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, %	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu. Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (octowego, propionowego, masłowego, waleryanowego) wyrażona jako odsetek całkowitej ilości SCFA.	mediana (zakres)
Zawartość rozgałęzionych kwasów tłuszczowych w stolcu, %	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu. Zawartość rozgałęzionych kwasów tłuszczowych: kwasu izomasłowego i izowaleryanowego.	mediana (zakres)
Zawartość mleczanu w stolcu, mmol/kg mokrej masy	Zawartość D-mleczanu i L-mleczanu oznaczona w próbkach kału pobranych w 1 i 13 tygodniu.	mediana (zakres)
Obecność objawów atopowych	Odsetek niemowląt, u których zgodnie ze skalą SCORAD wystąpiły objawy atopowe.	nd
Niezwiązane z infekcją choroby lub AEs w obrębie górnych dróg oddechowych	Odsetek pacjentów, u których raportowano niezwiązane z infekcją choroby lub AEs w obrębie górnych dróg oddechowych.	%
Zdarzenia niepożądane ogółem	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane	%
Utrata pacjentów z badania	Liczba pacjentów w każdej z grup, których utracono z badania ogółem oraz w podziale na przyczyny	n
Parametry krwi	Wyniki zostały pominięte w publikacji	

10.2. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

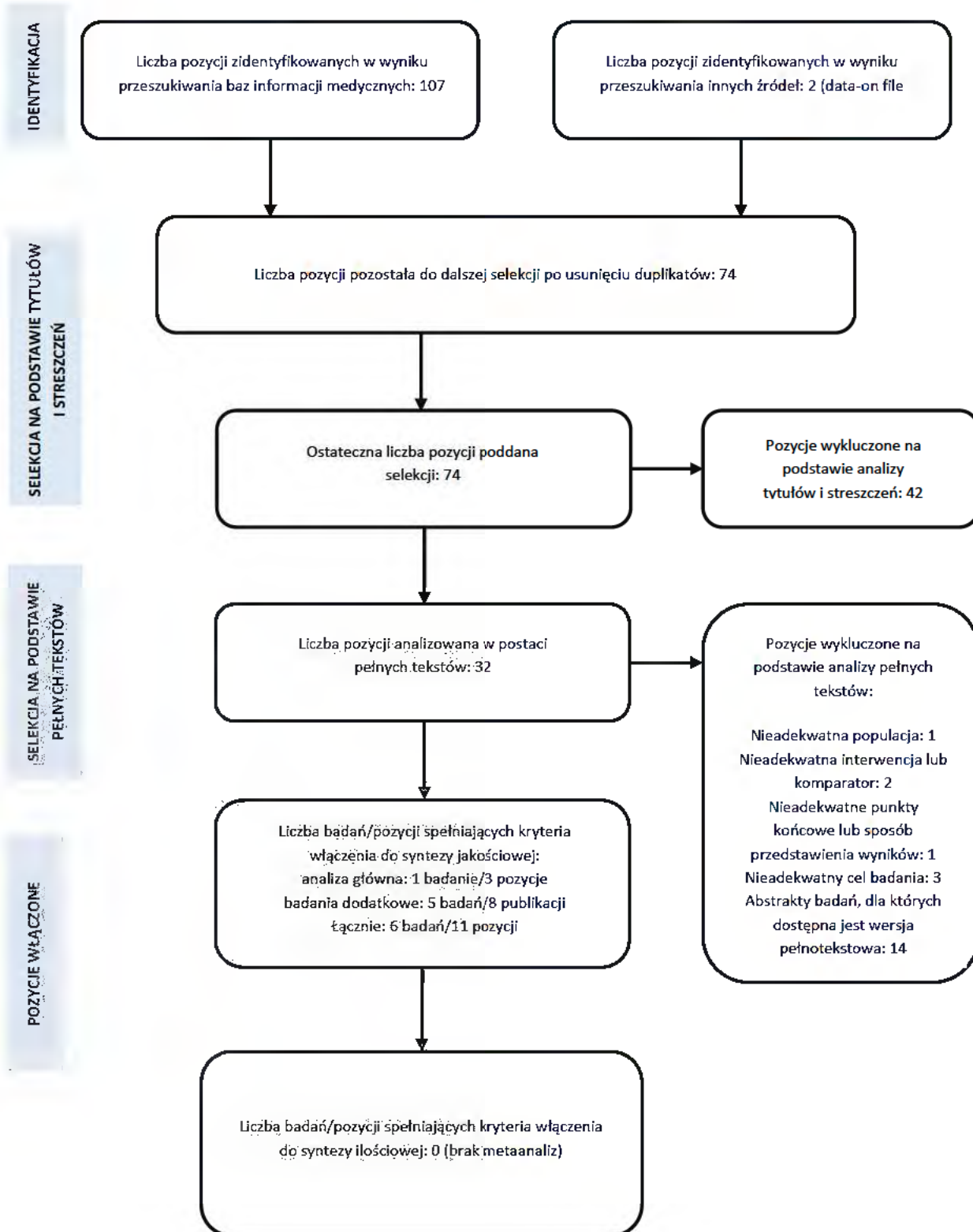
Tabela 24. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
ClinicalTrials.gov – 11 rekordów				
Brak badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia				
Clinicaltrialsregister.eu – 3 rekordy				
Brak badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia				

Data wyszukiwania: 6.06.2017r. – zaktualizowano 13.12.2017r.

10.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [4]



10.4. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania SYNBAD zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Burks 2015 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *NTR3979* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Nieznane (?)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Taniuchi 2005* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Wysokie (-)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Wysokie (-)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Nieznane (?)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Harvey 2014* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Abrahamse-Berkeveld 2016 (ATOS)* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Nieznane (?)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

10.1. Formularze ekstrakcji danych

10.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna

10.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

10.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

10.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja	Komparator	Istotność statystyczna różnicy (p)
---------	------------------	----------------------	------------	------------------------------------

N	n	%	N	n	%
---	---	---	---	---	---

10.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

10.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istość statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
---------	------------------	---------------------	---	---	---	---	--

11. PIŚMIENNICTWO

Przeglądy systematyczne

Nie odnaleziono

Badanie uwzględnione w ramach analizy głównej

SYNBAD

1. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevius Smitt JH, Knol J, Ben AK, Goossens DA, Sprikkelman AB Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial, *Clin Exp Allergy*. 2010; May;40(5): 795 – 804.
2. van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, Henk Sillevius SJ, Nauta AJ, Knippels LM, Ben AK, Sprikkelman AB Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis *Allergy*. 2011; Feb;66(2): 170 – 177.
3. [REDACTED]

Badanie uwzględnione w ramach analizy dodatkowej

NCT00664768

4. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 2015 Jun;26(4): 316 – 322.
5. Harvey BM, Eussen SRBM, Harthoorn LF, Burks AW, Mineral intake and status of Cow's milk allergic infants consuming an amino acid-based formula, *JPGN* 2017; 645 (3): 346-349.

NTR3979

6. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ, A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants, *Pediatr Res*. 2017 Dec 6. doi: 10.1038/pr.2017.270.
7. Dane ze strony internetowej holenderskiego rejestru badań klinicznych <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3979>

Taniuchi 2005

8. Taniuchi S, Hattori K, Yamamoto A, Sasai M, Hatano Y, Kojima T, Kobayashi Y, Iwamoto H, Yaeshima T Administration of Bifidobacterium to infants with atopic dermatitis: Changes in fecal microflora and clinical symptoms *J Appl Res*. 2005; 5(2): 387 – 396.

Harvey 2014

9. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, Gillman SA, Green TD, Schwartz RH, Burks AW Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics *Pediatr Res*. 2014; 2014 Feb;75(2): 343 – 351 (Study 1).

ATOS

10. Abrahamse-Berkeveld M, Alles M, Franke-Beckmann E, Helm K, Knecht R, K+Allges R, Sandner B, Knol J, Ben AK, Bufe A Infant formula containing galacto-and fructo-oligosaccharides and Bifidobacterium breve M-16V supports adequate growth and tolerance in healthy infants in a randomised, controlled, double-blind, prospective, multicentre study, *Journal Nutritional Science*, 2016, vol. 5, e42, page 1-13.
11. [REDACTED]

Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej

Nie odnaleziono

Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce, dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dyskusji analizy efektywności klinicznej

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
6. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org).
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15; 7:10.
8. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct; 62(10):1013-20.
9. Etykiety środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Beblion Pepti 1 Syneo i Beblion Pepti 2 Syneo - materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
10. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
11. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
12. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)
13. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
14. Spherix Consulting, Generally Recognized As Safe (GRAS) Determination for *Bifidobacterium breve* M-16V in Term Infant Formulas and Exempt Term Infant Formulas, 2012
<https://www.fda.gov/downloads/food/ingredientspackaginglabeling/gras/noticeinventory/ucm346877.pdf>
15. [REDACTED]
16. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
17. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375.
18. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
19. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
20. Hulshof L, Overbeek SA, Wyllie AL, Chu MJ et al., Dietary intervention with a synbiotic mixture of scGOS/lcFOS with bifidobacterium breve M-16V in infants with atopic dermatitis shows beneficial immunological changes in chemokine profiles, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Conference: 36th Annual Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI 2017. Finland, 2017, 72, 309, Online Publication Date: 2017

Publikacje wykluczone z analizy głównej

Nieadekwatna interwencja i/lub komparator

1. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids *JAMA Dermatol.* 2013; 2013 Mar;149(3): 350 – 355.
2. De Lauzon-Guillain B, Davaise-Paturet C, Lioret S et al, Use of infant formula in the ELFE study: The association with social and health-related factors, *Wiley, Maternal & Child Nutrition* 2017, e12477.

Nieadekwatna populacja

1. Chalmers JR, Foisy M, Boyle RJ, Simpson EL, Williams HC Prevention of eczema in children: An overview of reviews *Br J Dermatol.* 2012; 167(2): e3 – e4.

Nieadekwatne punkty końcowe i/lub sposób prezentacji wyników

1. Hulshof L, Overbeek SA, Wyllie AL, Chu MJ et al., Dietary intervention with a synbiotic mixture of scGOS/lcFOS with bifidobacterium breve M-16V in infants with atopic dermatitis shows beneficial immunological changes in chemokine profiles, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Conference: 36th Annual Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI 2017. Finland, 2017, 72, 309, Online Publication Date: 2017.*

Abstrakty badań, dla których dostępna jest wersja pełnotekstowa

1. van der Aa L, Heymans H, Van AW, Sillevs SH, Knol J, Goossens D, Sprickelman A, Synbad S Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: A randomised controlled trial *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009; 64: 278.
2. van der Aa L, Heymans H, Van AW, Sillevs SH, Nauta A, Knippels L, Garssen J, Ben AK, Sprickelman A Specific synbiotic mixture prevents asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010; 65: 313.
3. van der Aa L, Heymans H, Van AW, Sillevs SH, Knol J, Ben AK, Sprickelman A, Synbad S Beneficial effects of a synbiotic mixture on the intestinal microbiota of infants with atopic dermatitis *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009; 64: 277 – 278.
4. Harvey BM, Harthoorn LF, Burks AW Mineral status of infants requiring dietary management of cow's milk allergy by using an amino acid-based formula *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63: S400 – jest do tego pełna publikacja Harvey 2017.
5. Burks WA, Harthoorn LF, Van AM, Oude NM, Wopereis H, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM Functional effects, including effects on gut microbiota, of an amino acid-based formula with synbiotics in cow's milk allergic infants *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69: 574
6. Burks AW, Harthoorn LF, Langford JE, Van Ampting MT, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM Functional effects of an amino-acid based formula with synbiotics in cow's milk allergic infants *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 68: 703.
7. an Esch B, Langford J, Van't Land B, Boelrijk A, Garssen J, Knippels L, Vos P A novel synbiotic concept for treatment of cow's milk allergy—first preclinical and clinical results *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012; 67: 605 – część pacjentów z badania NCT00664768 – pełne wyniki w Burks 2015
8. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, Gillman SA, Green TD, Schwartz RH, Burks AW Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics *Pediatr Res.* 2014; 2014 Feb;75(2): 343 – 351 (Study 2) – część pacjentów z badania NCT00664768 – pełne wyniki w Burks 2015.
9. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, West CE, Vandenplas Y, Fox AT, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ Dietary management of non-ige mediated cow's milk allergic infants with a synbiotics-supplemented amino acid-based formula: Effects on faecal microbiota and clinical symptoms *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63: S402.
10. Michaelis 2016_abstrakt Michaelis LJ, Wopereis H, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Candy DC, Butt AM, Peroni DG, Fox AT, Shah N, Harthoorn LF, Knol J An amino acid-based formula with synbiotics affects faecal microbiota in Non-IgE mediated cow's milk allergic infants *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2016; 71: 58.
11. Wopereis 2017_abstrakt Wopereis H, Van AM, Candy DCA, Peroni D, Vandenplas Y, Fox A, Oude Nijhuis MM, Harthoorn L, Michaelis LJ, Knol J, West CE Gut microbiota composition of non-ige mediated cow's milk allergic infants before and after dietary management with a synbiotics-supplemented amino acid-based formula *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(2): AB53.

12. Fox AT, Wopereis H, van Ampting et al., Amino acid-based formula including specific modifies the gut microbiota and reduced clinical symptoms in non-IgE mediated cow's milk allergic infants, Wiley, 2017, *Managing food allergy in children OAS* 28, p. 120-103.
13. Fox A, van Ampting M, Nijhuis MO et al., Amino acid-based formula with synbiotics modifies gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants, *Internal Medicine Journal*, 2017, 47 (suppl. 5): 15.
14. Harvey BM, Gillman SM, Langford JE, Green TD, Schwartz RH, Burks AW Hypoallergenicity, Growth and tolerance of an amino acid based formula (AAF) with synbiotics in allergic and healthy infants and children *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2): AB369.

Nieadekwatny cel badania

1. de Kivit S, Saeland E, Kraneveld AD, Van De Kant HJG, Schouten B, Van Esch BCAM, Knol J, Sprickelman AB, van der Aa LB, Knippels LMJ, Garssen J, van KY, Willemsen LEM Dietary intervention with synbiotics protects against allergic disease via induction of galectin-9 secretion by intestinal epithelial cells *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: E9 - E10.
2. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi BJ, Murrell DF, Tang-Mimi LK Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review, *Clinical & Experimental Allergy*, 39, 1117–1127.
3. de Kivit S, Saeland E, Kraneveld AD, van de Kant HJ, Schouten B, van Esch BC, Knol J, Sprickelman AB, van der Aa LB, Knippels LM, Garssen J, van KY, Willemsen LE Galectin-9 induced by dietary synbiotics is involved in suppression of allergic symptoms in mice and humans *Allergy.* 2012; 2012 Mar;67(3): 343 – 352.

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu.....	14
Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania eHF+synbiotyki vs eHF (SYNBAD - van der Aa 2010, van der Aa 2011, ██████████).....	27
Tabela 3. Ocena bezpieczeństwa dla porównania eHF+synbiotyki vs eHF (SYNBAD - van der Aa 2010, van der Aa 2011, ██████████).....	41
Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (Burks 2015).....	50
Tabela 5. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (NTR3979).....	53
Tabela 6. Skuteczność kliniczna dla porównania eHF +synbiotyki vs eHF (Taniuchi 2005).....	55
Tabela 7. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (Harvey 2014).....	61
Tabela 8. Skuteczność kliniczna dla porównania eHF +synbiotyki vs eHF (ATOS).....	65
Tabela 9. Ocena bezpieczeństwa dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (Burks 2015).....	71
Tabela 10. Ocena bezpieczeństwa dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (NTR3979).....	75
Tabela 11. Ocena bezpieczeństwa dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (Harvey 2014).....	77
Tabela 12. Ocena bezpieczeństwa dla porównania eHF +synbiotyki vs eHF (ATOS).....	86
Tabela 13. Charakterystyka oraz wyniki badania SAINT (Hulshof 2017).....	102
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie CRD.....	107
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed.....	107
Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	108
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase.....	109
Tabela 18. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; van der Aa 2010, van der Aa 2011, SYNBAD study report).....	110
Tabela 19. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; NCT00664768: Burks 2015, Harvey 2017.....	117
Tabela 20. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; NTR3979 (Candy 2017, dane z Netherlands Trial Register).....	121
Tabela 21. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; Taniuchi 2005.....	124
Tabela 22. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; Harvey 2014.....	127
Tabela 23. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; Abrahamse-Berkeveld 2016, ██████████.....	130
Tabela 24. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych.....	136
Tabela 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania SYNBAD zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.....	138
Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Burks 2015 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.....	138
Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania NTR3979 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.....	139
Tabela 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Taniuchi 2005 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.....	139

Tabela 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Harvey 2014* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” 140

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Abrahamse-Berkeveld 2016 (ATOS)* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” 140

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [4] 137