

Instytut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

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

Kraków, styczeń 2018




SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	3
INDEKS SKRÓTÓW	4
1. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	6
1.1. Cel i metodyka	6
2. POPULACJA.....	7
2.1. Wnioskowane wskazanie	7
2.2. Definiowanie i klasyfikacja problemu zdrowotnego.....	7
2.3. Etiologia i patogenezę nadwrażliwości pokarmowej.....	9
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny nadwrażliwości pokarmowej.....	12
2.4.1. Obraz kliniczny nadwrażliwości pokarmowej.....	12
2.5. Diagnostyka nadwrażliwości i alergii pokarmowej.....	14
2.6. Wytyczne dotyczące interwencji żywieniowej w nadwrażliwości pokarmowej	20
2.7. Przebieg naturalny i rokowanie	24
2.8. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>).....	27
2.9. Epidemiologia (przegląd wskaźników epidemiologicznych)	28
2.9.1. Chorobowość	28
2.9.1. Zapadalność	29
2.9.2. Śmiertelność	30
3. INTERWENCJA OCENIANA	31
3.1. Specyfika doustnej interwencji żywieniowej	31
3.2. Informacje o interwencji ocenianej	32
3.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	35
3.4. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	36
4. INTERWENCJE OPCJONALNE	39
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych	39
4.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej – produkty z linii Bebilon i Nutramigen	40
4.3. Wybór komparatora - podsumowanie.....	41
5. WYNIKI ZDROWOTNE	42
6. TYP BADANIA.....	44
7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICOS.....	45
8. PIŚMIENNICTWO	48
9. SPIS TABEL	54
10. SPIS RYSUNKÓW	55
11. ZAŁĄCZNIKI	56
11.1. Wskaźnik SCORAD	56
11.2. Dawkowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo.....	57
11.3. Dawkowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 2 Syneo.....	57

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA 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">• Koncepcja analizy• Opis problemu zdrowotnego• Przegląd badań epidemiologicznych• Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji• Charakterystyka interwencji i komparatora• Opracowanie schematu PICOS• Opracowanie dokumentu
	<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

AAAAI	Amerykańska Akademia Alergologii, Astmy i Immunologii (ang. <i>American Academy of Allergy, Asthma & Immunology</i>)
AAF	Mieszanka elementarna aminokwasów (ang. <i>amino acid formula</i>)
AAP	Amerykańska Akademia Pediatria (ang. <i>American Academy of Pediatrics</i>)
AIF	Agencja Italiana del Farmacia, Włochy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APT	Płatkowe testy skórne; atopowe (ang. <i>atopy patch tests</i>)
AWMSG	Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
AZS	Atopowe zapalenie skóry
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami
BNO	Blżej nieokreślone
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAP-RAST	Test fluorescencyjny z krwi
CMPA	Alergia na białka mleka krowiego (ang. <i>cow's milk protein allergy</i>)
CMPI	Nietolerancja białek mleka krowiego (ang. <i>cow's milk protein intolerance</i>)
CVZ	Rada Ubezpieczeń Zdrowotnych (nl. <i>College voor Zorgverzekeringen</i>), Holandia
DBPCFC	Podwójnie ślepa prowokacyjna próba kontrolowana placebo (ang. <i>double blind placebo-controlled food challenge</i>)
DMA	Duńska Agencja Leków (ang. <i>Danish Medicines Agency</i>), Dania
DPP	Doustna próba prowokacji
DTH	Późna reakcja alergiczna (komórkowa – typ IV), (ang. <i>delayed type hypersensitivity</i>)
EAACI	Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>)
EAR	Odpowiedź wczesna (natychmiastowa – typ I alergii), (ang. <i>early allergic reaction</i>)
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
eHF	Hydrolizat białka mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy (ang. <i>extensively hydrolyzed formulas</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESPACI	Europejskie Towarzystwo Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej (ang. <i>European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology</i>)
ESPGHAN	Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ang. <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>)
FA	Alergia pokarmowa (ang. <i>food allergy</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FHS	Nadwrażliwość pokarmowa (ang. <i>food hypersensitivity</i>)
FOS	Fruktooligosacharydy (ang. <i>fructooligosaccharides</i>)
GINA	Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy (ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy (ang. <i>glucocorticosteroids</i>)
GLAD-P	Wytyczne dotyczące choroby alergicznej - profilaktyka (ang. <i>Guidelines for Allergic Disease Prevention</i>)
GOS	Galaktooligosacharydy (ang. <i>galacto-oligosaccharides</i>)
HAS	Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>), Francja
HC	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Health Canada</i>), Kanada
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgA	Immunoglobulina A
IgE	Immunoglobulina E - przeciwciała
IL-12	Interleukina 12 - cytokina
IL-2	Interleukina 2 - cytokina
IL-4	Interleukina 4 - cytokina
INF-g	Interferon gamma (białko)
IQWiG	Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych (de. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
LAB	Bakterie kwasu mlekowego (ang. <i>lactic acid bacteria</i>)
LPR	Reakcja alergiczna typu natychmiastowego (ang. <i>late phase allergic reaction</i>)
MPD	Baza danych produktów leczniczych (ang. <i>Medical Products Database</i>), Kela - Finlandia

MSPS	Ministerstwo Zdrowia i Polityki Społecznej (es. <i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>), Hiszpania
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIAID	Narodowy Instytut ds. Alergii i Chorób Zakaźnych (ang. <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>)
ODD	Baza Leków (ang. <i>Open Drug Database</i>), niemiecka część Szwajcarii
PBAC	Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
pH	Odczyn kwasowości i zasadowości
PHARMAC	Agencja zarządzania farmaceutycznego (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)
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>)
PRACTALL	Zalecenia w leczeniu astmy u dzieci (od słów <i>practical allergy</i> – „alergologia w praktyce”)
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTGHIŻDz	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci
PZS	Pieluszkowe zapalenie skóry (ang. <i>diaper dermatitis - DD</i>)
RAST	Test radioalergoseparacji (ang. <i>radio-allergosorbent test</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SABA	Krótko działający β_2 -mimetyk (ang. <i>short-acting β_2-agonist</i>)
SBU	Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SCORAD	Skala oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SPT	Punktowe testy skórne (ang. <i>skin prick test</i>)
TGF-beta	Transformujący czynnik wzrostu <i>beta</i> – cytokina (ang. <i>transforming growth factor beta</i>)
Th1	Limfocyty Th1 (inicjujące zapalenie)
Th2	Limfocyty Th2 (tłumiące stany zapalne)
TLV	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i> , (szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>), Szwecja
UO	Układ odpornościowy
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAO	Światowa Organizacja Alergii (ang. <i>World Allergy Organization</i>)

1. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

1.1. Cel i metodyka

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo. Postępowanie dietetyczne rozważane będzie w populacji niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi. Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA [1], w schemacie PICOS, tj. określając populację, w której interwencja będzie stosowana, proponowaną interwencję i komparatory oraz efekty zdrowotne, dla których oceniana będzie efektywność kliniczna, a także rodzaj włączanych badań. Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2], [3].

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

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

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Analizy HTA, zgodnie z wnioskiem o refundację, zostaną opracowane dla produktów Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne przedmiotowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo, obejmuje zdefiniowane na Etykietach produktów [68], [69], brzmi *Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe*.

2.2. Definiowanie i klasyfikacja problemu zdrowotnego

Choroby alergiczne są obecnie uznawane za najczęstsze choroby przewlekłe XXI wieku. Według badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce 2006–2008) prawie 49% populacji dziecięcej ma objawy alergii [72]. Do najczęstszych i najważniejszych chorób alergicznych u dzieci zalicza się: alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, astmę, atopowe zapalenie skóry oraz **alergię pokarmową** [4]. Alergia jest chorobą figurującą w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 (Tabela 1).

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych [5]

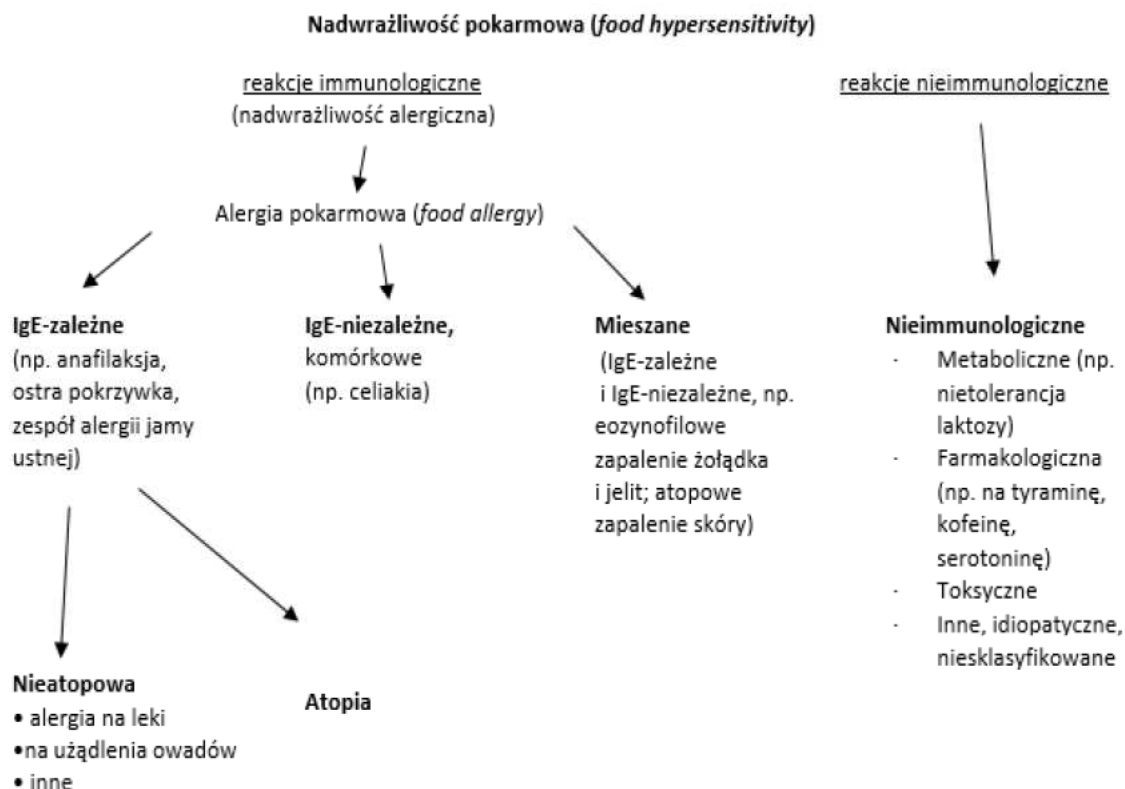
Parametr	Wartość
Kod ICD-10	T78.4 – Alergia, nieokreślona
	Idiosynkrazja BNO Odczyn alergiczny BNO Nadwrażliwość BNO Nie obejmuje:
Klasyfikacja wg ICD-10	<ul style="list-style-type: none">• odczyn alergiczny BNO wywołany prawidłowo zastosowanym lekiem (T88.7)• określone rodzaje reakcji alergicznej, jak:<ul style="list-style-type: none">- biegunka alergiczna (K52.2)- zapalenie skóry (L23-L25, L27.-)- gorączka sienna (J30.1)

Niepożądane reakcje organizmu występujące po spożyciu pokarmu są określane obecnie jako **nadwrażliwość pokarmowa (FHS – food hypersensitivity)**. Według obowiązującej terminologii Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology - EAACI*), nadwrażliwość pokarmowa to nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe. Nadwrażliwość pokarmowa, której patomechanizm związany jest z podłożem immunologicznym, to **alergia pokarmowa (FA – food allergy)**, czyli uczulenie na pokarm o charakterze IgE–zależnym lub IgE–niezależnym. Wszystkie pozostałe reakcje nadwrażliwości pozostają bez związku z mechanizmami immunologicznymi i zalicza się je do **niealergicznej nadwrażliwości pokarmowej (nietolerancji pokarmowej)** [5]. Nietolerancja pokarmowa jest formą niepożądanego reakcji pokarmowej organizmu. Objawy kliniczne powstają w ustroju człowieka na drodze następujących patomechanizmów nieimmunologicznych: reakcja pseudoalergiczna, farmakologiczna, toksyczna, **defekty metaboliczne**, czynniki mikrobiologiczne i inne. Przyczyny nietolerancji mogą być bardzo różnorodne. Wiele wskazuje na czynniki genetyczne, które leżą u podstawy np. braku umiejętności organizmu rozkładania pewnych związków pokarmowych na składniki odżywcze. Przyczyną osobniczej nadwrażliwości staje się wiele substancji

pochodzenia naturalnego lub związków chemicznych, stosowanych w produkcji, przetwarzaniu i przechowywaniu żywności lub dodawanych do produktu końcowego [111].

Poniższy rysunek przedstawia podział nadwrażliwości pokarmowej ze względu na reakcje immunologiczne i nieimmunologiczne organizmu.

Rysunek 1. Schemat podziału nadwrażliwości pokarmowej [5]

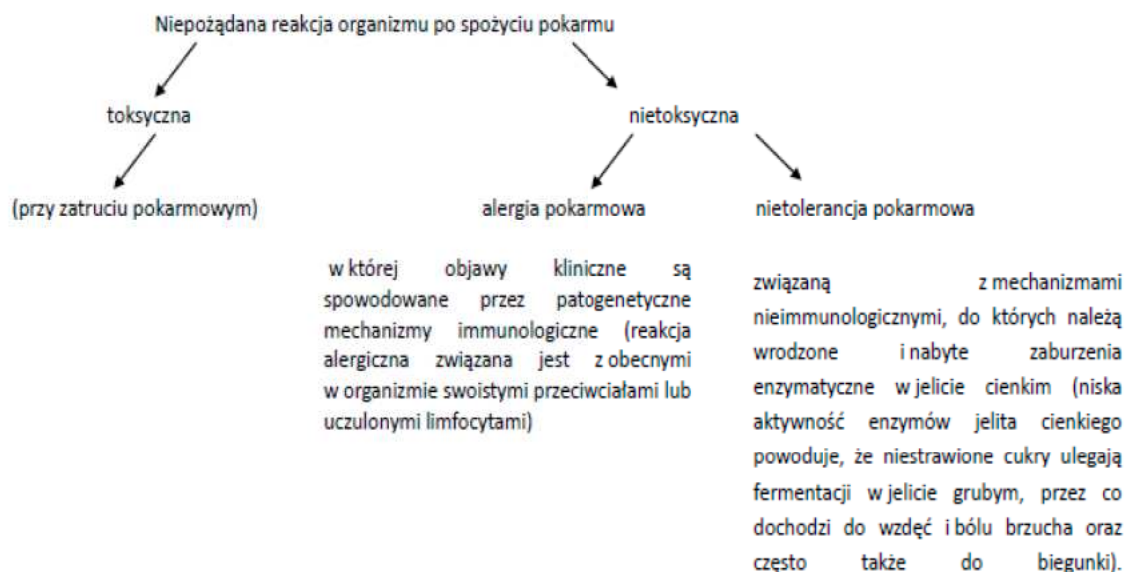


Alergię pokarmową definiuje się jako nieprawidłową immunologiczną odpowiedź organizmu, powodującą występowanie różnych objawów klinicznych w sposób powtarzalny i odtwarzalny po zwyczajowo spożywanych pokarmach lub po substancjach dodawanych do żywności [7].

Osobnicza lub rodzinna predyspozycja do produkcji swoistych przeciwciał IgE w odpowiedzi na powszechnie występujące czynniki środowiska, w tym pokarmy, to **atopia**. Przy obecności predyspozycji genetycznej zadziałanie czynnika środowiskowego (np. pokarmu) może doprowadzić do niejawnego klinicznie uczulenia organizmu, co stanowi pierwszą odpowiedź układu immunologicznego. Następstwem jest produkcja przeciwciał IgE lub cytokin proalergicznymi. **Powtarzalne działanie tego samego alergenu** (np. karmienie mlekiem krowim) **na uczulony organizm może skutkować klinicznie jawną chorobą alergiczną** [5].

Alergia pokarmowa jest jedną z form niepożądanych reakcji po spożyciu pokarmów, które według Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) z 1995 r. można podzielić na toksyczne i nietoksyczne (Rysunek 2) [7].

Rysunek 2. Niepożądane reakcje organizmu po spożyciu pokarmu [7]



W 2001 r. EAACI ujednoliciła nazewnictwo alergologiczne, wprowadzając termin nadwrażliwości pokarmowej. Jeżeli biorą w niej udział mechanizmy immunologiczne wówczas mówimy o IgE-zależnej lub IgE-niezależnej alergii na pokarm. W 2003 r. World Allergy Organization (WAO) zaproponowała używanie terminu alergii pokarmowej tylko w odniesieniu do typu IgE-zależnego. Pozostałe reakcje zostały zaliczone do grupy niealergiczych reakcji pokarmowych [8].

Szacuje się, że 8-10% populacji wieku rozwojowego wykazuje cechy nadwrażliwości na różnego typu pokarmy [112]. Pokarmem, który uczula najczęściej we wczesnym dzieciństwie jest mleko krowie. Właściwości alergizujące białek mleka zależą od wielkości ich cząsteczek. Im większy stopień rozfragmentaryzowania białka, tym mniejsze prawdopodobieństwo alergizacji. Największy stopień hydrolizy białka występuje w mieszankach elementarnych, które składają się z wolnych aminokwasów syntetycznych lub powstałych z hydrolizy białka [60]. Istotne jest rozróżnienie alergii na białka mleka krowiego (*cow's milk protein allergy* - CMPA) od nietolerancji białek mleka krowiego (CMPI). Alergia na białka mleka to: niepożądana, powtarzalna reakcja manifestująca się objawami ze strony przewodu pokarmowego, skóry i układu oddechowego, za powstanie której odpowiedzialne są mechanizmy immunologiczne. Natomiast w powstaniu nietolerancji białek mleka krowiego nie wykazano udziału mechanizmów immunologicznych [16].

2.3. Etiologia i patogeneza nadwrażliwości pokarmowej

W zasadzie u każdego człowieka w różnym okresie jego życia może wystąpić alergia. W dużej mierze zależy to od ekspozycji na określony alergen, tzn. jak długo i w jakim nasileniu oddziaływał on na przewód pokarmowy [7].

Alergia pokarmowa jest schorzeniem dotyczącym przede wszystkim niemowląt i dzieci. Szczególna predyspozycja do rozwoju ciężkich alergii pokarmowych u najmłodszych dzieci wynika z następujących przyczyn:

- zwiększona przepuszczalność jelit w pierwszym roku życia (zwłaszcza w pierwszych trzech miesiącach życia dziecka), co powoduje bardzo łatwą penetrację antygenów i silną alergizację,

- bardzo duże - licząc proporcjonalnie do masy ciała - obciążenie organizmu alergenami obcogatunkowego białka u dzieci karmionych sztucznie,
- częste współistnienie chorób pogłębiających dysfunkcję jelit i dodatkowo zwiększających ich przepuszczalność, takich jak wcześniactwo, niedożywienie z innych przyczyn, wirusowe i bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego oraz antybiotykoterapia doustna, refluks żołądkowo-przełykowy i wiele innych [9], [10], [64].

Najczęstszymi alergenami pokarmowymi, odpowiedzialnymi za około 90% wszystkich alergii pokarmowych, są **białka: mleka, jaj, orzechów ziemnych (arachidowych), pozostałych orzechów, ryb, skorupiaków, soi, pszenicy**. Produkty te uczulają z różną częstotliwością zależnie od wieku [7].

Wzrost liczby zachorowań na alergie pokarmowe wynika z niekorzystnego współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych.

Genetyczna predyspozycja do alergii wiąże się z występowaniem chorób genetycznych w rodzinie, z obecnością reakcji alergicznych IgE-zależnych oraz zaburzonym stosunkiem limfocytów. Ryzyko rozwoju alergii u dzieci zdrowych rodziców waha się od 5% do 15%. W przypadku, gdy jedno z rodziców jest chore ryzyko to wzrasta do 40%, zaś gdy oboje rodzice są chorzy sięga nawet 60-80% [7].

W poniższej tabeli przedstawiono wrodzone predyspozycje do reakcji alergicznych na pokarm wraz z odsetkami wystąpienia alergii w zależności do skłonności genetycznych niemowląt i dzieci.

Tabela 2. Prawdopodobieństwo pojawienia się alergii pokarmowej u niemowląt [14], [23]

Obciążenie rodzinne	Odsetek wystąpienia alergii [%]
Nie stwierdza się objawów atopii u rodziców i rodzeństwa	5 – 15 %
Jedno z rodziców ma objawy atopii	20 – 40 %
Objawy atopii występują u jednego z rodzeństwa	25 – 35 %
Objawy atopii występują u obojga z rodziców	40 – 60 %
Oboje rodzice cierpią na taką samą chorobę atopową	60 – 80 %

W rozwoju alergii znaczenie mają także **czynniki środowiskowe**. Należą do nich:

- ekspozycja na alergeny pokarmowe (nawyki żywieniowe, wczesne wprowadzenie stałych produktów, sposób żywienia kobiet w ciąży i podczas laktacji),
- wielkość ekspozycji na alergen (wypadkowa immunologicznej odpowiedzi na alergen, indywidualnej predyspozycji do choroby, wchłanianie wielkocząsteczkowych alergenów – zwiększone u wcześniaków i noworodków w wyniku procesów zapalnych jelit, niespecyficzna stymulacja środowiskowa – np. bierne palenie, alergeny wziewne, zakażenia przewodu pokarmowego),
- ukryta ekspresja (dokarmianie mieszanką mleczną, składniki dodawane do pokarmu, jaja, soja, orzechy); brak karmienia piersią (nieobecność pokarmu naturalnego),
- siła alergenowa białek pokarmowych (glikoproteiny, białko mleka krowiego, jaja, białko soi, ziarno arachidowe),
- czas ekspozycji alergenu na powszechnie spożywane pokarmy, uczulenie po urodzeniu)[7].

Zawartość białek w mleku krowim wynosi przeciętnie 3-3,5%, dzieląc się przy tym na dwie frakcje: kazeinę i białka serwatkowe. Stanowią one odpowiednio 78-85% i 15-25%.

Kazeina składa się z czterech frakcji: α S1, α S2, β i γ kazeiny. Do białek serwatkowych należą β -laktoglobulina (36%), α -laktoalbumina (20%), albumina surowicza (5%), immunoglobuliny (10%), laktoferyna (4%), protezo-peptony (20%), laktoperoksydaza. Najsilniejszymi alergenami są β -laktoglobulina i kazeina [60].

U dzieci karmionych sztucznie mleko krowie w związku z istotnymi różnicami w składzie białek w porównaniu z mlekiem kobiecym (większa zawartość białka ogółem: 0,9-1,4 g vs 3,3 g ze szczególnym uwzględnieniem frakcji kazeiny: 0,25 g vs 2,6 g) oraz znaczącym stopniem ekspozycji stanowi najsilniejszy bodziec wywołujący niepożądane reakcje pokarmowe [16].

W ostatnim czasie szeroko omawiana jest tzw. **hipoteza higieniczna**, tłumacząca stały wzrost częstości występowania chorób alergicznych w wielu krajach świata. Hipoteza ta zakłada, że mała liczba zakażeń bakteryjnych i ekspozycja na produkty bakterii w okresie wczesnego dzieciństwa jest odpowiedzialna za ukierunkowanie odpowiedzi immunologicznej w stronę fenotypu alergii. Za potwierdzeniem tej hipotezy przemawia fakt, że dzieci wychowujące się w rodzinach wielodzietnych, o niskim standardzie społecznym, znajdują się w grupie zmniejszonego ryzyka rozwoju chorób alergicznych. Mieszkańcy krajów wysoko rozwiniętych, spędzający dużo czasu w klimatyzowanych, zamkniętych pomieszczeniach, stosujący w żywieniu produkty pochodzące z różnych regionów świata oraz wysokoprzetworzone, w większym stopniu narażeni są na alergię [7].

W wystąpieniu alergii pokarmowej kluczową rolę odgrywa układ immunologiczny. Wymienia się dwa typy odpowiedzi immunologicznej: wrodzoną i adaptacyjną [11].

Istnieją **4 typy nadwrażliwości alergicznej** przebiegające według różnych mechanizmów immunologicznych:

- **typ I** – anafilaktyczny, natychmiastowy, gdy to reakcja alergiczna pojawia się do 2 godzin od zadziałania alergenu,
- **typ II** – cytotoksyczny,
- **typ III** – wywołany przez kompleksy immunologiczne,
- **typ IV** – komórkowy, który jest reakcją alergiczną opóźnioną [8].

Mechanizm IgE-zależny dotyczy głównie ostrych reakcji alergicznych i jest najczęstszy, natomiast IgE-niezależny, czyli komórkowy (tj. typ II, III i IV wg Gella-Coombsa) występuje w podostrych i przewlekłych schorzeniach alergicznych. Reakcje IgE-zależne dominują u dzieci najmłodszych, a IgE-niezależne – u dzieci starszych i dorosłych [5].

Alergeny pokarmowe zalicza się do dwóch klas. Alergeny **klasy 1** to rozpuszczalne w wodzie glikoproteiny, odporne na ciepło, działanie kwasów i proteaz, mają zdolność do uczulania już w czasie ich spożywania. Alergeny **klasy 2** są cieplolabilne, podatne na degradację enzymatyczną, ich działanie ujawnia się później [8].

Mechanizm powstania odczynu alergicznego jest skomplikowany. Reakcja alergiczna powstaje po co najmniej dwukrotnym kontakcie z alergenem. Przy pierwszym kontakcie dochodzi do uczulenia organizmu, tj. do wytworzenia swoistych przeciwciał (immunoglobulin, głównie klasy E) i/lub uczulonych limfocytów. Nie dochodzi wtedy do reakcji alergicznych. Ujawniają się one dopiero przy następnym zetknięciu z alergenem. Reakcja alergiczna może mieć charakter wczesny lub późny [7].

Odpowiedź wczesna (natychmiastowa – typ I alergii; **EAR** – *early allergic reaction*) zaczyna się w ciągu kilku – kilkunastu minut po kontakcie z alergenem. Za alergię typu wczesnego odpowiadają przeciwciała IgE (reakcje IgE-zależne). w wyniku tego procesu powstają ostre reakcje alergiczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zespół alergii jamy ustnej, katar, anafilaksja). Ustępują one zwykle po 1-3 godzinach. U części bardziej uczulonych pacjentów lub przy narażeniu na większe dawki alergenu występuje także druga faza reakcji alergicznej typu natychmiastowego (**LPR** – *late phase allergic reaction*). Ma ona również charakter IgE-zależny. Objawy tej fazy osiągają apogeum po około 6-8 godzinach od momentu

ekspozycji na antygen. Ustępują po 12-24 godzinach. Mogą dotyczyć skóry (obrzęk skóry o typie nacieku), błony śluzowej nosa (obrzęk) lub oskrzeli (duszność bronchospastyczna) [7].

Reakcja późna (komórkowa – typ IV alergii; **DTH** – *delayed type hypersensitivity*). Zdarza się, że jest mylona z późną fazą reakcji typu I (natychmiastową). Tymczasem oba typy reakcji różnią się patomechanizmem i obrazem klinicznym. Faza późna reakcji natychmiastowej jest reakcją IgE-zależną, natomiast reakcja późna (typu IV) jest reakcją IgE-niezależną. W mechanizmie reakcji IgE-niezależnym dochodzi do rozwoju zapalenia alergicznego o manifestacji podostrej lub przewlekłej, głównie w obrębie przewodu pokarmowego (zapalenie jelita grubego, zapalenie odbytnicy, enteropatia). W przebiegu reakcji późnej objawy występują po kilkunastu godzinach od ekspozycji na antygen, ich maksymalne nasilenie występuje po 24-48 godzinach od spożycia pokarmu, stąd często nie kojarzy się ich wystąpienia ze spożytym pożywieniem [7].

Najczęściej występującą reakcją alergiczną w przypadku alergii pokarmowej, zwłaszcza u dzieci, jest reakcja alergiczna typu natychmiastowego (występująca w około 50% przypadków), następnie reakcja alergiczna typu cytotoksycznego (około 20%), w pozostałych przypadkach występuje reakcja alergiczna typu kompleksów immunologicznych. Czasami pojawiają się też reakcje mieszane [7].

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny nadwrażliwości pokarmowej

Symptomatologia alergii pokarmowej u dzieci jak bardzo bogata i zróżnicowana. Objawy mogą dotyczyć wyłącznie jednego narządu lub układu, zdecydowanie częściej obserwuje się jednak reakcję wielonarządową [12]. Ustalenie właściwej diagnozy bywa trudne. Rozpoznanie opiera się na podstawie: analizy danych z wywiadu (m.in. choroby atopowe u najbliższych krewnych, związek przyczynowo-skutkowy ze spożywanym pokarmem, powtarzające się dolegliwości po spożyciu określonego pokarmu), wyników testów skórnych, badań immunologicznych *in vitro* oraz testów eliminacji i prowokacji [64]. Zmienność stwierdzanych objawów klinicznych i lokalizacji narządowej wraz z wiekiem oraz złożoność mechanizmów patogenetycznych odpowiedzialnych za powstanie dolegliwości sprawia, że rozpoznanie opacznych reakcji na pokarm jest jednym z najtrudniejszych zadań, przed jakimi staje lekarz zajmujący się tą problematyką [13]. Rekonesans i nadzorowanie długotrwałego leczenia chorób alergicznym w głównej mierze powinno być prowadzone przez lekarza rodzinnego, będącego często pierwszym ogniwem w kontaktach dziecka ze służbą zdrowia. Choroby alergiczne mają charakter przewlekły, obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin. Są częstą przyczyną absencji w pracy i szkole oraz hospitalizacji, co pociąga za sobą poważne skutki ekonomiczne [7]. Wczesne rozpoznanie, wdrożenie odpowiedniego leczenia i realizowanie programów profilaktycznych pozwala zarazem zahamować rozwój choroby, jak i zmniejszyć koszty leczenia oraz poprawić jakość życia dziecka i jego rodziny [4].

2.4.1. Obraz kliniczny nadwrażliwości pokarmowej

Objawy kliniczne alergii pokarmowej są niespecyficzne. Spożycie tego samego pokarmu przez różnych chorych może wyzwolić odmienne oznaki. W wieku rozwojowym obraz kliniczny może się zmienić. U części chorych dojrzewanie narządów i układów będących miejscem reakcji alergicznym sprzyja wyrastaniu z alergii pokarmowej, u innych może dochodzić do zmiany obrazu klinicznego i wystąpienia nowych objawów choroby alergicznym (tzw. **marsz alergicznym**) [12].

Zgodnie z formułą „marszu alergicznym”, objawy alergii pokarmowej ze strony przewodu pokarmowego poprzedzają często wystąpienie skórnygo wyprysku atopowego, a następnie chorób alergicznym układu oddechowego, często o **objawach astmopodobnych** (*wheezing*) [5]. Objawy alergicznym w układzie oddechowym są częścią wielu reakcji w organizmie. Mogą być one wywoływane przez alergeny wziewne i pokarmowe. Wpływ pokarmów na układ oddechowy następuje bezpośrednio – drogą wziewną, lub/i pośrednio, kiedy z przewodu pokarmowego alergeny dostają się do układu krążenia. Alergia pokarmowa jest najczęstszą przyczyną powstania objawów astmy. Chory kaszle, odczuwa duszność o różnym natężeniu, często

słyszalny jest **świszczący oddech (wheezing)**, definiowany jest jako **nieprawidłowy szmer oddechowy** [148]. Świszczący oddech jest najczęstszym objawem związanym z astmą u dzieci w wieku 5 lat i młodszych [140], [125].

Sformułowano **trzy fenotypy dziecka z objawami świstów**, aby ułatwić rozpoznawanie astmy u małych dzieci:

1. Dzieci z przemijającymi epizodami świstów. U dzieci tych świsty występują w ciągu pierwszych 2-3 lat życia, po czym znikają zupełnie około 3. roku życia.

2. Świsty u dzieci nieatopowych. Zwykle są związane z zakażeniami wirusowymi, mają tendencję do przemijania w późnym dzieciństwie.

3. Astma przewlekła. Charakteryzuje się występowaniem świstów z towarzyszącymi:

a) klinicznymi manifestacjami atopii (wypryskiem atopowym, alergicznym nieżytem nosa i spojówek, alergią pokarmową), obwodową eozynofilią i/lub podwyższonym stężeniem całkowitego IgE w surowicy;

b) IgE- zależnym uczuleniem na pokarmy w dzieciństwie, a następnie uczuleniem na alergeny inhalacyjne;

c) uczuleniem na alergeny inhalacyjne pojawiającym się przed 3. rokiem życia, a w szczególności uczuleniem na alergeny całoroczne obecne w wysokich stężeniach w domu pacjenta;

d) występowaniem astmy u matki lub ojca dziecka.

Ostatnio opisano także **czwarty fenotyp**:

4. Dzieci z przemijającymi ciężkimi epizodami świstów. Rzadkie epizody ciężkich świstów związane u nich z:

a) infekcją wirusową, rzadko występują poza okresem infekcji;

b) atopią, obwodową eozynofilią, uczuleniem na alergeny pokarmowe lub inhalacyjne, wypryskiem atopowym [140], [125].

Zgodnie z aktualną definicją Światowej Inicjatywy Zwalczenia Astmy (*Global Initiative for Asthma*, GINA) astma to heterogenna choroba, zazwyczaj charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem, zdefiniowana przez wywiad o objawach ze strony układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej i kaszel, które są zmienne w czasie i w nasileniu, łącznie ze zmienną obturacją dróg oddechowych. Jednym z charakterystycznych objawów przedmiotowych są świsty wydechowe, które pojawiają się w trakcie nasilonego wydechu lub po wysiłku, co szczególnie można zaobserwować u dzieci [124], [125].

Świszczący oddech występuje w kilku różnych wzorach. Świszczący oddech, który pojawia się nawracająco, podczas snu lub z wyzwalaczami, takimi jak aktywność, śmiech, płacz, jest zgodny z diagnozą astmy. Ważne jest potwierdzenie świszczącego oddechu przez lekarza, ponieważ rodzice mogą opisywać każdy głośny oddech jako "świszczący oddech" [125]. Z praktycznego punktu widzenia u dziecka, u którego wystąpiły co najmniej 3 takie epizody (bez względu na czynnik wyzwalający) należy rozpoznać astmę. Najwięcej korzyści przynosi wówczas szybkie rozpoczęcie właściwego leczenia, zapobieganie nawrotom, oraz edukacja rodziców pacjenta [125], [126].

Rozpoznanie astmy jest bardzo prawdopodobne w następujących sytuacjach:

- nawroty świszczącego oddechu (niezależnie od przyczyny) plus jakikolwiek wskaźnik atopii u dziecka / astma u rodziców,

- świszczący oddech występujący w czasie i bez współistnienia zakażenia układu oddechowego [125].

Epizody świstów należy początkowo leczyć, niezależnie od tego czy diagnoza astmy została postawiona czy nie [125]. Jeśli objawy sugerują astmę a epizody oddechowe nie są kontrolowane i / lub epizody są częste lub ostre powinno zastosować się lek przeciwastmatyczny, krótko działający β_2 -mimetyk (*short-acting β_2 -agonist* – SABA) łącznie z glikokortykosteroidem (GKS) lub bez GKS, i zaobserwować odwracalność obturacji (zalecana metoda

oceny). SABA należy podawać co 4-6 godzin przez jeden lub więcej dni aż do zniknięcia objawów. Jeżeli w badaniu przedmiotowym nie stwierdza się świszczącego oddechu (lub innych objawów obturacji), na odwracalność obturacji może wskazywać przekonująca relacja rodziców o skuteczności trzymiesięcznego próbnego leczenia wziewnym glikokortykosteroidem (wGKS) w średniej dawce z doraźnym stosowaniem SABA (alternatywna metoda oceny) lub wyłącznie doraźnego leczenia SABA (słabsza, alternatywna metoda oceny) [124], [127], [125]. Jeśli symptomy wskazują na astmę, objawy oddechowe nie są kontrolowane i/lub epizody świstów są częste (≥ 3 epizody / bez względu na czynnik wyzwalający) regularne leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza [125].

Z powodu występowania objawów klinicznych alergii z różnych układów i w obrębie jednego lub wielu narządów, można wyróżnić kilka postaci klinicznych nadwrażliwości:

- **reakcje skórne (20-40%):** pokrzywka (obrzęk naczynioruchowy), atopowe zapalenie skóry, grudzik uczuleniowy, inne zmiany z towarzyszącym świądem, suchość skóry, wysypki alergiczne odropodobne i reakcje rumieniowe, wyprysk kontaktowy, opryszczkowe zapalenie skóry,
- **reakcje z układu oddechowego i narządu wzroku (20-30%):** duszność, kaszel, chrypka, nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenia uszu, obrzęk krtani, astma, ostry nieżyt nosa i spojówek, skurcz oskrzeli, świszczący oddech (wheezing), hemosyderoza płucna indukowana pokarmem (zespół Heinera),
- **reakcje z układu pokarmowego (50-80%):** kolka brzuszna, wymioty i biegunka, brak apetytu, nieprawidłowe stolce (biegunki, zaparcia), bóle brzucha, nudności, nieprawidłowe przyrosty masy ciała, alergia błon śluzowych jamy ustnej, anafilaksja żołądkowo-jelitowa, choroba trzewna,
- **reakcje neurologiczne:** ciągle rozdrażnienie, nadmierna ruchliwość, zaburzenia snu, migrena, bóle głowy,
- **reakcje uogólnione:** wstrząs anafilaktyczny, bóle i zawroty głowy, zaburzenia rozwoju fizycznego [7], [12], [14], [15], [16], [17], [18], [64].

Kliniczny obraz alergii pokarmowej w każdym zajęтым układzie zmienia się z wiekiem. W przewodzie pokarmowym niektóre jednostki chorobowe występują tylko u małych dzieci, inne – tylko u dorosłych, natomiast eozynofilowe zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego występuje w każdym okresie życia. Z wiekiem zmienia się również obraz zmian skórnych będących następstwem alergii pokarmowej. Podsumowując należy stwierdzić, że **alergię pokarmową cechuje bardzo różnorodny, obejmujący kilka narządów, zmieniający się z wiekiem obraz kliniczny** [19].

2.5. Diagnostyka nadwrażliwości i alergii pokarmowej

Diagnostyka alergii pokarmowej jest trudna, ponieważ nie istnieją żadne proste badania o zadowalającej czułości, które pozwoliłyby na jednoznaczne rozpoznanie tej choroby [7].

Główny problem w rozpoznawaniu alergii to brak uniwersalnego, czułego i swoistego testu diagnostycznego, pozwalającego szybko rozpoznać reakcje pokarmowe. Na trudności diagnostyczne składają się: złożoność mechanizmów patogenetycznych, różnorodność alergenów pokarmowych, zmienna natura antygenowa i różne sposoby przenikania do ustroju, indywidualna wrażliwość osobnicza, występowanie reakcji krzyżowych, obecność alergenów zamaskowanych, różnorodna manifestacja kliniczna i zróżnicowany czas jej wystąpienia [14]. W sytuacji, kiedy wykluczy się inne przyczyny, a przede wszystkim infekcję i ustali się ścisły związek z rodzajem aktualnego żywienia dziecka, właściwe rozpoznanie choroby staje się prawdopodobne [20].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) **podstawą rozpoznania alergii pokarmowej są: dane z wywiadu, wyniki morfologii krwi oraz rezultaty wstępnej diety eliminacyjnej**. W pierwszym etapie diagnostyki na podstawie danych z wywiadu osobniczego, rodzinnego (w kierunku atopii), badania przedmiotowego i zapisów z dzienniczka dietetycznego powinna zostać ustalona podejrzana jednostka chorobowa oraz potencjalny czynnik alergizujący [4].

Diagnostyka alergii pokarmowej jest procesem złożonym, wymagającym czasu, cierpliwości i dużego doświadczenia. Kliniczno-laboratoryjne rozpoznanie alergii pokarmowej jest postępowaniem kompleksowym, obejmującym, jak wspomniano wyżej: wywiad, badanie przedmiotowe, badania alergiczno-immunologiczne oraz doustne próby prowokacji pokarmowej [13].

Schemat postępowania jest następujący:

1. wywiad i badanie fizykalne pacjenta, dziennik dietetyczny,
2. testy skórne,
3. testy z krwi (PRIST, RAST, CAP),
4. diety eliminacyjne,
5. próby prowokacyjne: otwarta próba prowokacji, podwójna ślepa próba kontrolowana placebo [13].

W tabeli 3 przedstawiono zakres badań, pozwalających zdiagnozować alergię pokarmową.

Tabela 3. Diagnostyka alergii pokarmowej [7]

Badanie	Specyfikacja
Wywiad	- objawy kliniczne, - ekspozycja na alergeny pokarmowe, - obciążenia rodzinne,
Badanie liczby eozynofiliów w surowicy krwi	- większa niż 400/1 μ l liczba eozynofiliów we krwi obwodowej może wskazywać alergię,
Test eozynofilowy	- w badaniu tym oznacza się liczbę eozynofiliów przed i po prowokacji alergenem pokarmowym (przed i po spożyciu pokarmu uczulającego), - u alergika po 30-60 minutach po prowokacji określonym alergenem wystąpi zwiększenie liczby eozynofiliów,
Badanie poziomu przeciwciał IgE	- oznaczenie stężenia przeciwciał IgE w surowicy krwi (całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy krwi większe niż 100 j.m./ml wskazuje na alergię), - oznaczenie stężenia swoistych przeciwciał IgE w surowicy krwi (skierowanych przeciwko konkretnym alergenom pokarmowym), - oznaczenie stężenia przeciwciał IgE związanych w tkankach (u alergików występuje duże nagromadzenie przeciwciał IgE w błonie śluzowej żołądka i jelit),
Test Phadiatop	- badanie łącznej liczby swoistych przeciwciał IgE dla najczęstszych alergenów pokarmowych,
Badania wizualizujące	
Testy skórne (co najmniej 7-14 dni przed ich wykonaniem należy odstawić leki przeciwhistaminowe)	- próby skaryfikacyjne, - próby śródskórne, - próby punktowe (<i>prick test</i>),
Badanie pirograficzne	- za pomocą tego badania u części alergików po prowokacji alergenem pokarmowym można stwierdzić objawy obturacji dróg oddechowych,
Badanie histopatologiczne wycinków pobranych w trakcie gastrokopii	- za pomocą tego badania u alergików można stwierdzić w nacieku zapalnym błony śluzowej znamienne zwiększony odsetek eozynofiliów lub przeciwciał IgE,
Dieta eliminacyjna	- dokładna obserwacja alergika po usunięciu z jego codziennego jadłospisu jednego lub kilku pokarmów,
Próba prowokacji alergenami pokarmowymi	- badanie polega na podawaniu na czczo stopniowo zwiększonych ilości alergenu aż do wystąpienia objawów klinicznych zgłaszanych wcześniej przez chorego,
Podwójnie ślepa prowokacja pokarmowa (czułość 95-98%, złoty standard diagnostyczny)	- badanie polega na podawaniu choremu kapsułki ze stopniowo zwiększoną ilością określonego pokarmu na przemian z taką samą kapsułką zawierającą placebo; ani lekarz, ani pacjent nie znają zawartości poszczególnych kapsułek.

W przypadku niemowlęcia z objawami mogącymi sugerować alergię na białko mleka krowiego wykorzystuje się następujące metody diagnostyczne:

- wywiad oraz dzienniczek dietetyczny (informacje dotyczące rodzaju i ilości pokarmu, czas jaki wystąpił od spożycia do wystąpienia objawów klinicznych, charakter objawów, powtarzalność dolegliwości po spożyciu pokarmów, konieczność współwystępowania czynników dodatkowych, **dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych**),
- badanie fizykalne,
- badania dodatkowe: testy skórne (alergeny klasyczne, natywne, rekombinowane): punktowe, płatkowe,
- surowicze stężenia IgE-całkowitej (wskazuje na tło IgE-zależne); wysokie może świadczyć o dynamice choroby,
- alergenowo-swoiste przeciwciała IgE w surowicy krwi. Stwierdzenie stężeń powyżej pewnego poziomu pierwszej klasy przeciwciał dla alergenów pokarmowych jest dowodem laboratoryjnym uczulenia na te pokarmy. Ujemny wynik może wykluczyć reakcję IgE-zależną. Najczęściej stosowanymi są: test radioalergoseparacji (ang. *radio-allergosorbent test*, **RAST**) oraz jego modyfikacja - test fluorescencyjny (**CAP-RAST**). Umożliwia on wskazanie swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciw konkretnym alergenom. Tak jak w przypadku wszystkich testów z krwi, największą zaletą RAST jest mniejsze ryzyko wywołania u chorego gwałtownej reakcji alergicznej niż przy testach skórnych. Testy z krwi charakteryzują się również większą czułością niż skórne,
- próby prowokacji i eliminacji. Zgodnie z wytycznymi *European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology* (ESPACI) „złotym standardem” diagnostycznym potwierdzającym, że za określone objawy odpowiedzialne są określone alergeny pokarmowe, są próby prowokacyjne, które można wykonywać metodą otwartej próby, jednostronnie ślepej próby i podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (*double-blind, placebo-controlled, food challenge* - **DBPCFC**). Dobrze wykonana DBPCFC charakteryzuje się 95-98% czułością i 99% swoistością. Próbę prowokacji wykonujemy tylko z jednym pokarmem w danym czasie po przynajmniej 2-tygodniowym okresie eliminacji pokarmu w momencie remisji objawów klinicznych. W przypadku dzieci z alergią na białka mleka krowiego zaleca się do prowokacji stosować produkty bezlaktozowe celem uniknięcia pomyłki w przypadku współistnienia nietolerancji laktozy u tego samego dziecka,
- badania pomocnicze: endoskopia z pobraniem wycinków, testy oceniające wchłanianie, badanie stolca oraz pH-metria [5], [14], [15], [16], [21], [22], [23].

Ze względu na różnorodną manifestację kliniczną alergii na białko mleka krowiego (objawy jelitowe, oddechowe, skórne), przed postawieniem wstępnego rozpoznania CMPA należy rozważyć możliwość innej diagnozy, takiej jak: choroby metaboliczne, wady anatomiczne przewodu pokarmowego, mukowiscydoza, celiakia i inne enteropatie, nietolerancja laktozy i fruktozy, idiopatyczne kolki jelitowe, alergię na inne składniki żywnościowe, infekcje jelitowe i pozajelitowe oraz wiele innych [14].

Poniżej szczegółowo opisano każdy z punktów schematu postępowania w diagnostyce alergii pokarmowej.

Wywiad kliniczny

Jednym z najważniejszych elementów w ustaleniu rozpoznania jest prawidłowe zebranie wywiadu chorobowego. Wywiad powinien zawierać informacje dotyczące rodzaju pokarmu, który powoduje reakcję alergiczną, ilość pokarmu niezbędną do wywołania tej reakcji, okres jej wystąpienia i trwania. Wywiad może pomóc w ustaleniu, czy alergia pokarmowa jest immunozależna związana z uwalnianiem specyficznych przeciwciał IgE. Reakcje zależne od IgE są z reguły natychmiastowe. **Uogólnioną i nasiloną reakcję nazywamy anafilaksją, która może zakończyć się zgonem.** Alergia pokarmowa niezależna od IgE dotyczy atopowego zapalenia skóry, a także dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego [11].

Wywiad jest pierwszym i zawsze decydującym etapem postępowania diagnostycznego, na podstawie którego ustalany jest początek i rodzaj dolegliwości, ich lokalizacja, ewolucja w miarę wzrastania dziecka. Podejmuje się też próbę ustalenia szkodliwego pokarmu w oparciu o analizę **dzienniczka dietetycznego**. Ustalenie związku

przyczynowo-skutkowego jest utrudnione, gdy objawy chorobowe mają charakter łagodny. **Obciążony wywiad rodzinny uznawany jest za kliniczny wykładnik predyspozycji genetycznej, zwiększający ryzyko tych chorób.**

Badanie fizykalne, prawidłowo przeprowadzone, jest uzupełnieniem wywiadu [13]. Szczegółowe badanie przedmiotowe pacjenta, obejmuje ocenę wszystkich narządów i układów, łącznie z oceną wziernikową błony śluzowej nosa i badaniem otoskopowym ucha [24]. Badanie fizykalne uwzględnia zarówno stan ogólny, odchylenia w zakresie badanych układów i narządów oraz obecność lub brak cech konstytucjonalnych alergii podanych przez Marksa [13].

Cechami konstytucjonalnymi alergii podanymi przez Marksa (sprawdzanymi u dzieci powyżej 3. r.ż.) są:

- mierny stopień odżywienia lub niedobór masy ciała,
- wyraz twarzy przemawiający za stałym zmęczeniem dziecka: obrzęknięte lub sino zabarwione okolice oczodołów tzw. podkrążone oczy,
- uczucie lub objaw zatkania nosa,
- salut alergiczny – wycieranie nosa ręką z powodu stałego wycieku wydzieliny,
- obecność poprzecznej zmarszczki na nosie,
- obłożony i pobrużdżony język (język geograficzny),
- różne nawyki mimowolne (tiki, grymasy twarzy, chrząkanie, chrapanie, obgryzanie paznokci) [24].

Najczęściej przy alergii pokarmowej obserwuje się objawy ze strony takich układów, jak: skóra, przewód pokarmowy, układ oddechowy [13]. Alergia pokarmowa manifestuje się najczęściej zmianami skórными w okolicach uszu i na policzkach, w zgięciach kolanowych i łokciowych, a także w okolicach nadgarstka. Ponadto w przypadku tej choroby również daje o sobie znać przewód pokarmowy – nierzadko występują bóle brzucha, wymioty, biegunki, wzdęcia, zaparcia [7].

Wywiad chorobowy razem z wywiadem żywieniowym i badaniem fizykalnym mogą znacznie ułatwić rozpoznanie alergii. Liczy się nie tylko zgromadzenie dokładnych informacji o objawach klinicznych, lecz także ustalenie, z jakimi alergenami chory styka się najczęściej. Zgromadzone dane powinny również dotyczyć obciążenia rodzinnego chorobami alergicznymi [7].

Testy skórne i z krwi (IgE)

Jeśli pacjent przez 48 godzin unikał leków antyhistaminowych, punktowe testy skórne (*skin prick test* – SPT) są szybką, relatywnie dokładną metodą do potwierdzenia alergii pokarmowej IgE-zależnej [11]. Prosta technika ich wykonania, powszechna dostępność i niski koszt sprawiają, że testy te są nadal podstawowym badaniem przesiewowym. Wartość diagnostyczna tego badania jest jednak ograniczona. Testy skórne bowiem oceniają stopień alergizacji skóry, a nie innych narządów [13]. Na ich wynik ma wpływ odpowiednia technika wykonania, właściwy dobór alergenów i właściwa interpretacja wyników. Wynik dodatni może wyprzedzać o wiele lat wystąpienie objawów choroby, a wynik ujemny nie wyklucza alergii. Ujemny wynik testów skórnych pozwala na wykluczenie alergii pokarmowej IgE-zależnej, a wynik dodatni wskazuje jedynie na możliwość jej występowania [14].

Płatkowe testy skórne (*atopy patch testy* – APT; atopowe) mają znaczenie w interpretacji późnych reakcji na pokarmy (odczyt po 48 i 72, 98 godzinach). Wykazano, że skojarzone zastosowanie SPT i APT istotnie zwiększa trafność ustalenia uczulenia na alergeny pokarmowe u dzieci z atopowym zapaleniem skóry (AZS), a ponadto APT cechują się wysoką czułością i swoistością w wykrywaniu uczulenia na białko mleka krowiego [14]. Atopowy test płatkowy polecany jest głównie w diagnostyce opóźnionej alergii pokarmowej niezależnej od IgE, np. w atopowym zapaleniu skóry, gdyż identyfikuje komórkowo zależne reakcje na pokarm [11].

Oznaczanie w surowicy swoistych przeciwciał IgE (sIgE) ma ograniczoną wartość diagnostyczną. Badanie to służy jedynie diagnostyce IgE-zależnych reakcji alergicznych. Nie pozwala na ocenę IgE związanych w tkankach i z tego powodu ujemny wynik tych prób nie upoważnia do jednoznacznego wykluczenia alergii. Ponadto czas półtrwania IgE w surowicy jest krótki (2dni), dlatego stężenie tej immunoglobiny w wielu przypadkach jest zmienne i uzależnione od natężenia aktualnej stymulacji antygenowej [13]. Oznaczenie przeciwciał IgE jest uzasadnioną alternatywą dla punktowych testów skórnych, zwłaszcza gdy są one niedostępne, gdy pacjent zażywa leki przeciwhistaminowe, ma na skórze pokrzywkę lub wypryski, bądź zachodzi ryzyko reakcji uczuleniowej [11].

Wytyczne sugerują, że punktowe testy skórne i ocena IgE są bardzo przydatne do potwierdzenia danych z wywiadu lub mogą rozstrzygać w sytuacji, gdy występuje sprzeczność między danymi z wywiadu a wynikami testów skórnych [11].

Inne badania laboratoryjne (wykonywane w laboratoriach naukowych, ze względu na pracochłonność i wysoki koszt) diagnozujące alergię pokarmową to test transformacji blastycznej limfocytów i test zahamowania migracji makrofagów [13].

Kompleksowe postępowanie diagnostyczne w alergii pokarmowej pozwala na identyfikację szkodliwego czynnika pokarmowego i wczesne wdrożenie właściwego leczenia przyczynowego [13].

Dieta eliminacyjna

Dieta eliminacyjna może być stosowana w celach diagnostycznych, przed zidentyfikowaniem, które produkty są dla pacjenta źródłem alergenów. Stosowanie diety eliminacyjnej w celach diagnostycznych polega na stopniowym eliminowaniu z diety produktów, które mogą powodować alergię, na okres 1-4 tyg., tzn. do czasu całkowitego ustąpienia lub znacznego złagodzenia objawów klinicznych. W trakcie odstawiania tych produktów, należy prowadzić dokładną obserwację objawów. Jeżeli stwierdza się poprawę, oznacza to, że dany produkt bądź grupa produktów stanowi źródło alergenów. Jeżeli jednak obserwowana poprawa jest niewielka, oznacza to, że potencjalne alergeny są obecne jeszcze w innych produktach spożywczych i wówczas należy wyeliminować z diety kolejną grupę produktów. Jeśli nie ma poprawy, to znaczy, że wyłączone z diety niewłaściwą grupę produktów, wówczas wskazane jest dalsze postępowanie diagnostyczne. Należy do diety przywrócić poprzednio wyłączone grupę produktów i wyeliminować inną. Jeśli po wyeliminowaniu z diety danego produktu lub grupy produktów obserwuje się ustąpienie objawów alergii, należy potwierdzić swoje obserwacje, wprowadzając ponownie wyeliminowane wcześniej produkty. Powinno to spowodować zaostrzenie objawów. Takie postępowanie pozwala stwierdzić, jakie produkty rzeczywiście wywołują alergię u badanej osoby. Minimalnym okresem, na który należy wyłączyć z diety określony produkt lub grupę produktów, jest 7 dni, natomiast za optymalny uważa się okres 10 dni. Należy pamiętać, aby stosując dietę w celach diagnostycznych, wyeliminować określone produkty we wszystkich postaciach. Ważne jest zupełne wyłączenie ich z diety, a nie tylko ograniczenie spożywanych ilości. Dieta eliminacyjna jest również zalecana w celach leczniczych, po zdiagnozowaniu przyczyny alergii, kiedy to z diety wyklucza się konkretne produkty odpowiedzialne za uczulenie [7], [13]. Szczegółowe informacje na ten temat zostały opisane w rozdziale 2.6.

Próby prowokacji doustnej

Metodą diagnostyczną decydującą o właściwym rozpoznaniu, weryfikującą wszystkie wyżej wymienione etapy postępowania diagnostycznego jest doustna próba prowokacji pokarmowej (**DPP**). Próba ta ma najważniejsze znaczenie w wykazaniu związku między spożyciem pokarmu a objawami klinicznymi, niezależnie od mechanizmów patogenetycznych prowadzących do ich wystąpienia. Wykonanie jej metodą **podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (DBPCFC)** pozwala wykluczyć udział czynników psychogennych, których udział w poczuciu choroby jest niepodważalny, o czym świadczą liczne badania. Jako tzw. „złoty standard diagnostyczny” próba ta jest obecnie szeroko stosowana. Wykonanie jej jest zalecane głównie u dzieci powyżej 2 roku życia. U niemowląt i małych dzieci dopuszczalny jest wariant **otwartej próby prowokacji** lub **pojedynczej ślepej próby** [13].

W piśmiennictwie istnieje wiele różniących się między sobą protokołów DPP. Dlatego w celu ujednoczenia zaleceń i adaptacji dostępnych wytycznych do warunków polskich Sekcja Alergii Pokarmowej PTGHiZd opracowała dokument, w którym szczegółowo przedstawiono wskazania do wykonania DPP, sposób przygotowania pacjenta do tej procedury oraz zasady jej prawidłowego przebiegu i interpretacji wyników u niemowląt i małych dzieci [12]. U niemowląt zaleca się zastosowanie zmodyfikowanych kryteriów Goldmana - wystarczająca jest dwukrotna próba eliminacji potencjalnie alergizującego pokarmu z diety w odstępach, co najmniej 72 godzin, co umożliwi obserwację zarówno odczynów wczesnych, opóźnionych, jak i późnych [5]. Zgodnie z wytycznymi EACCI i PRACTALL (Inicjatywa Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej oraz Amerykańskiej Akademii Alergologii, Astmy i Immunologii) próby prowokacji powinny być przeprowadzane przez lekarza, w gabinecie wyposażonym w zestaw przeciwwstrząsowy [4].

Podwójnie ślepa próba kontrolna placebo polega na podaniu wzrastających dawek podejrzanego o szkodliwość pokarmu w postaci ukrytej oraz placebo. Każdy wątpliwy lub ujemny wynik podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo należy zweryfikować przy użyciu próby otwartej. Polega ona na podaniu osobie badanej pokarmu w naturalnej postaci w dawkach wzrastających, do ilości zwyczajowo spożywanej [13].

Otwarte próby prowokacyjne stosowane są w diagnostyce opacznych reakcji na pokarm u niemowląt i małych dzieci, gdyż stwierdzane u nich objawy mają charakter obiektywny, a czynniki psychiczne nie odgrywają istotnej roli [13].

Doustna próba prowokacji powinna być wykonywana zawsze pod nadzorem lekarskim. Uzyskanie ujemnego wyniku upoważnia do zalecenia włączenia pokarmu do regularnej diety pacjenta. W przypadku dodatniego wyniku pacjent i/lub opiekunowie dziecka powinni być przeszkoleni w zakresie eliminacji pokarmu z diety oraz leczenia stanów nagłych. Celem DPP jest nie tylko potwierdzenie rozpoznania alergii lub jej wykluczenie, ale także – w sytuacji jej potwierdzenia – monitorowanie rozwoju tolerancji, dlatego w tych przypadkach DPP powinna być okresowo powtarzana [12].

Częstym objawem klinicznym alergii pokarmowej u niemowląt i dzieci jest wyprysk atopowy. **Atopowe zapalenie skóry (AZS)** jest przewlekłą, nawrotową, zapalną chorobą skóry, dotyczącą naskórka i skóry właściwej, która cechuje się silnym świądem, typowym umiejscowieniem i charakterystyczną morfologią zmian, współistniejącą z innymi chorobami atopowymi u chorego lub jego rodziny [28]. Nadwrażliwość pokarmowa odgrywa dużą rolę w powstawaniu zmian skórnych zwłaszcza u małych dzieci do 3. roku życia [29], [76]. Może wystąpić u niemowląt karmionych naturalnie, sztucznie, a także po wprowadzeniu pokarmów uzupełniających do diety [30]. **Wyprysk atopowy jest jednym z najczęstszych klinicznych objawów uczulenia na białka mleka krowiego.** Występuje u 45–56% uczulonych na ten składnik pożywienia [76].

W patogenezie wyprysku istotną rolę odgrywa uczulenie na pokarmy i alergeny powietrzno pochodne, które mają duże znaczenie w rozwoju oraz w utrzymywaniu się objawów wyprysku [27]. Mechanizm działania pokarmów opiera się zarówno na natychmiastowej reakcji, jak i na późnej fazie odpowiedzi IgE-zależnej. Za objawy i obraz kliniczny wydaje się być odpowiedzialna głównie druga faza reakcji [4]. Atopowe zapalenie skóry może mieć różny stopień ciężkości. Aby w ujednoczony, obiektywny sposób ocenić ciężkość atopowego zapalenia skóry powstał wskaźnik SCORAD (patrz załącznik 11.1), [109]. W skali SCORAD każdy z ocenianych aspektów ma przypisaną literę, odpowiednio:

- A – *area/extent* – czyli obszar/zasięg zmian skórnych,
- B – *intensity* – oznaczające natężenie zmian,
- C – *subjective symptoms* – czyli objawy subiektywne odczuwane przez pacjenta.

Całkowity rezultat wyników SCORAD przedstawia się jako równanie – $A/5 + 7B/2 + C$, co pozwala obliczyć ostateczny stopień ciężkości AZS [110].

Leczenie wyprysku wywołanego przez alergeny znajdujące się w żywności polega przede wszystkim na **wyeliminowaniu z diety źle tolerowanego pokarmu lub pokarmów oraz zastosowaniu miejscowej lub ogólnej farmakoterapii**. Nieodłącznym elementem leczenia jest również odpowiednia pielęgnacja skóry za pomocą preparatów nawilżających i natłuszczających, tak zwanych emolientów oraz zastosowanie diety eliminacyjnej [27]. **Potwierdzenie próbami prowokacji pokarmowej związku przyczynowo-skutkowego między spożywanym pokarmem a występowaniem objawów klinicznych pozwala na wprowadzenie leczniczej diety eliminacyjnej**. Postępowanie dietetyczne w nadwrażliwościach pokarmowych ma na celu przede wszystkim wyciszenie reakcji alergiczno-immunologicznej oraz zahamowanie produkcji cytokin prozapalnych [25], [29].

Dieta eliminacyjna powinna być dobrana indywidualnie, w zależności od ilości pokarmów powodujących niepożądane objawy. Dietę z wykluczeniem jednego lub kilku pokarmów wywołujących objawy kliniczne stosuje się w przypadku ich zidentyfikowania z dużym prawdopodobieństwem. W przypadku gdy objawy występują po wielu różnych pokarmach, stosuje się początkowo dietę oligoantygenową, w której dozwolone jest spożycie tylko „bezpiecznych pokarmów”, które uczulają rzadko lub wcale [27].

Zgodnie z definicją diety eliminacyjnej, wyłączenie z jadłospisu uczulającego pokarmu należy zastąpić innym równoważnym pod względem jakościowym i ilościowym składnikiem odżywczym, aby zabezpieczyć przed powstaniem niedoborów pokarmowych [27].

U dzieci karmionych piersią z potwierdzoną nadwrażliwością pokarmową należy zastosować dietę eliminacyjną u matki, ze względu na przenikanie alergenu do mleka kobiecego [30]. Tylko ciężka postać alergii przebiegająca z opóźnieniem wzrastania i rozwoju może być wskazaniem do zakończenia karmienia piersią [30]. W trakcie stosowania diety bezmlecznej przez matkę lub dziecko zaleca się suplementację preparatami wapnia [17], [31].

Zgodnie z wytycznymi EFSA z 2013 r. dotyczącymi postępowania w populacji pediatrycznej, dzieci powinny otrzymywać witaminę D przez cały rok: 400 jm w wieku 6 miesięcy lub młodszych i 600 jm w wieku 12 miesięcy lub młodszych. Starsze dzieci powinny otrzymywać witaminę D od września do kwietnia w dawce 600-1000 jm. Dzieci w wieku 2 lat lub młodsze powinny dodatkowo otrzymywać DHA w dawce minimalnej 100 mg. Matka będąca na diecie bezmlecznej, powinna zażywać wapń w dawce 1000 mg, 500 mg DHA i 800 jm witaminy D. Wchłanianie wapnia w diecie wynosi tylko 30%. Wapń w ludzkim mleku jest najlepiej wchłaniany, następnie wapń w preparatach dla niemowląt, natomiast wapń w mleku krowim charakteryzuje się najgorszą absorpcją (odpowiednio 66%, 40%, 24%). Formuły niezawierające laktozy zmniejszają wchłanianie wapnia o około 25%, dlatego poziomy wapnia w hydrolizatach kazeiny są wyższe niż w formułach zawierających laktozę. Oznacza to, że suplementacja wapnia nie powinna być rutynowo zalecana dzieciom karmionym tymi preparatami. W niedoborze witaminy D wchłanianie wapnia w diecie spada z 30-40% do 10-15%, dlatego suplementacja wapnia powinna zawsze być połączona z podawaniem witaminy D [140].

2.6. Wytyczne dotyczące interwencji żywieniowej w nadwrażliwości pokarmowej

Podstawą rozpoznania nadwrażliwości jest ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między spożyciem szkodliwego pokarmu a występowaniem dolegliwości. W diagnostyce stosuje się próby prowokacji a ich dodatni wynik upoważnia do stosowania **diety eliminacyjnej, która stanowi zasadniczy sposób leczenia w alergii pokarmowej** [5]. Po ustaleniu potencjalnie szkodliwego (przyczynowego) alergenu z jadłospisu wyklucza się nie tylko konkretny produkt spożywczy, lecz także wszystkie, które mogą zawierać go w swoim składzie. Lekarz musi ustalić wstępny okres stosowania diety i przeprowadzać okresową kontrolę jej skuteczności [7], [13].

Proces wyodrębnienia produktu odpowiedzialnego za powstawanie alergii pokarmowej jest trudny. Wynika to zarówno z różnorodności spożywanej żywności, jak i ze złożoności środków spożywczych produkowanych przemysłowo [7]. Równie ważna w leczeniu alergii pokarmowej jest edukacja chorego i/lub opiekunów

umożliwiająca nabycie umiejętności unikania alergenów, czytania etykiet i rozpoznawania wczesnych objawów alergii. Jeśli zachodzi taka potrzeba należy wprowadzić leczenie objawowe (leki przeciwhistaminowe; przy wstrząsie anafilaktycznym, glikokortykosteroidy (GKS)) [13], [64].

Dieta eliminacyjna ma na celu wyciszenie reakcji alergiczno-immunologicznej w przewodzie pokarmowym, zmniejszenie przepuszczalności błony śluzowej jelit dla antygenów, a tym samym zmniejszenie ryzyka polialergii (alergii na wiele pokarmów) oraz uzyskanie tolerancji pokarmowej. Leczenie dietetyczne należy prowadzić przez 6–12 miesięcy, do czasu przeprowadzenia kontrolnej próby prowokacji. Dieta eliminacyjna powinna być odpowiednio zbilansowana tak, aby zapewnić dziecku w miejsce wyeliminowanego produktu pokarm optymalny pod względem odżywczym i energetycznym. Przy karmieniu naturalnym zalecana jest dieta eliminacyjna u matki. W diecie eliminacyjnej niemowląt karmionych sztucznie stosuje się hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białek [5].

W leczeniu stanów nadwrażliwości pokarmowej głównym celem, co podkreślono powyżej, jest czasowe usunięcie szkodliwego pokarmu z diety chorego, czyli zlikwidowanie głównej przyczyny choroby. Pamiętać należy również o innych celach, które obejmują:

- wyciszenie reakcji alergicznej i immunologicznej, zarówno lokalnej (w obrębie przewodu pokarmowego), jak i reakcji ogólnoustrojowej,
- zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji pseudoalergiczych, zależnych od natury biologicznej spożywanego pokarmu np. zawartości amin biogennych,
- poprawę regeneracji błony śluzowej poprzez uszczelnienie dla trofoalergenów bariery śluzówkowej oraz poprawę czynności absorpcyjno-trawiennej,
- przywracanie tolerancji na pierwotnie szkodliwy pokarm, co równoznaczne jest z wyzdrowieniem lub „wyrośnięciem z alergii” w miarę wzrastania dziecka i wpływem czasu leczenia [25], [26].

Dieta w alergii pokarmowej – podsumowanie

1. Dieta w alergii pokarmowej musi być dobrana dla każdego pacjenta indywidualnie. Zasady diety należy ustalić z lekarzem prowadzącym w konsultacji z dietetykiem.
2. Leczenie dietetyczne opiera się na wyeliminowaniu z jadłospisu produktów będących dla pacjenta źródłem alergenów (dieta eliminacyjna). Ważne jest zupełne wyłączenie ich z diety, a nie tylko ograniczenie spożywanych ilości.
3. Prawidłowo ustalona dieta eliminacyjna nie powinna stanowić zagrożenia dla zdrowia chorego, nawet w przypadku, gdy stosowanie diety trwa kilka lat lub całe życie.

Mieszanki eHF i AAF, rola probiotyków i prebiotyków

Zgodnie z aktualnym stanowiskiem Komitetu Żywienia Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN, *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) w leczeniu nadwrażliwości pokarmowej stosuje się tylko i wyłącznie mieszanki o znacznym stopniu hydrolizy, zarówno białek kazeinowych, jak i białek serwatkowych. W ciężkich postaciach nadwrażliwości pokarmowej zaleca się rozpoczęcie próbnej terapii od mieszanek aminokwasów (*amino acid formula* [AAF]), które są pozbawione właściwości alergizujących, podawanych przez 2–4 tygodnie, [32]. Natomiast hydrolizaty znacznego stopnia (eHF: kazeinowe lub serwatkowe) mogą powodować objawy kliniczne alergii u około 1-10% dzieci z nadwrażliwością na białka mleka krowiego [33], [34], [144]. Mimo tego eHF uznane są za standard postępowania dietetycznego w analizowanym wskazaniu, natomiast preparaty oparte o aminokwasy tylko w ciężkich postaciach alergii. Preparaty przeznaczone do żywienia dzieci z alergią pokarmową są wzbogacane dodatkowo w działające immunomodulacyjnie probiotyki oraz prebiotyki.

Terapeutyczne działanie **probiotyków** opiera się na modyfikacji funkcji bariery jelitowej poprzez zmniejszenie jej przepuszczalności i hamowanie przenikania alergenów pokarmowych. Uważa się również, że probiotyki mają bezpośredni wpływ na układ immunologiczny gospodarza poprzez pobudzanie syntezy wydzielniczej IgA, co powoduje zwiększony wychwyty antygenów, a przez pobudzanie wytwarzania IL-12, IL-2, a zwłaszcza INF-g (*interferon gamma*) – stymulację limfocytów Th1. Z kolei hamując wytwarzanie IL-4 oraz stymulując syntezę transformującego czynnika wzrostu (TGF-beta, *transforming growth factor beta*), probiotyki powodują supresję odpowiedzi typu Th2, kluczową w chorobach alergicznych [35].

Z powodu alergii cierpi coraz więcej osób, w tym dzieci. Dane naukowe sugerują, że do zwiększenia częstości występowania chorób alergicznych na świecie przyczynia się między innymi poprawa higieny oraz zaburzenia mikrobioty przewodu pokarmowego. Uznanie roli zaburzeń mikrobioty w etiopatogenezie chorób alergicznych sprawia, że zainteresowaniem cieszą się metody jej modyfikacji, w tym poprzez podawanie probiotyków [37].

Zgodnie z definicją z 2014 roku termin „**probiotyki**” odnosi się do żywych drobnoustrojów, które – podawane w odpowiednich ilościach – wywierają korzystny efekt zdrowotny u gospodarza [37].

Mechanizm działania probiotyków jest wielokierunkowy i związany z:

- wpływem na skład mikrobioty zasiedlającej przewód pokarmowy,
- bezpośrednią aktywacją układu immunologicznego w kierunku procesów anty-alergiczyńskich [38].

Probiotyki produkują substancje przeciwdrobnoustrojowe, takie jak kwasy organiczne, amoniak, nadtlenek wodoru, bakteriocyny oraz współzawodniczą z innymi mikroorganizmami o receptory adhezyjne obecne na nabłonku jelitowym i o substancje odżywcze. Indukują również wydzielanie defenzyn przez enterocyty. Defenzyny niszczą patogeny, co sprzyja normalizacji mikrobioty jelitowej i zmniejsza zmiany zapalne błony śluzowej [38]. Probiotyki wpływają nie tylko na stabilność mikroflory jelita, lecz także działają na odpowiedź humoralną i komórkową, a tym samym pobudzają układ odpornościowy gospodarza [53]. Mogą również wpływać na szczelność bariery jelitowej [40].

Liczba mikroorganizmów w przewodzie pokarmowym noworodka wzrasta szybko i regularnie podczas pierwszego tygodnia życia, osiągając wartość 10⁹ komórek/ml treści jelitowej. Szczepami dominującymi w tym okresie są bakterie z rodzaju: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, niehemolityczne *Streptococcus*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Wraz z rozwojem fakultatywnych beztlenowców pojawiają się szczepy *Bifidobacterium* [39], [40].

Henry Tissier w 1899 roku po raz pierwszy wyizolował bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* z kału niemowląt, karmionych mlekiem matki [46]. Do rodzaju *Bifidobacterium* należy obecnie 29 gatunków, m.in. *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* oraz *Bifidobacterium longum* subsp. *longum*, które wytwarzają: kwas nikotynowy, kwas foliowy, witaminy B1, B12, B6 [41]. U niemowląt, karmionych mlekiem matki bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* są mikroflorą dominującą [46]. Po tygodniu jelita zasiedlane są przez bakterie z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, które stopniowo tworzą mikroflorę dominującą w tym odcinku układu pokarmowego [42]. Do szybkiego rozwoju bakterii probiotycznych przyczynia się karmienie piersią, zalecane przez pediatrów, ponieważ mleko matki bogate jest m.in. w GOS (galaktooligosacharydy) i FOS (fruktooligosacharydy), usprawniające proces kolonizacji [46].

U niemowląt odchylenia od prawidłowego składu flory bakteryjnej (zmiany jakościowe i ilościowe szczepów rodzaju *Bifidobacterium* i *Clostridium*) mogą być przyczyną rozwoju alergii [47], a także występowania biegunek [40].

Badania potwierdzają korzystny wpływ probiotyków na zdrowie człowieka, co stało się podstawą do stosowania ich – zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu wielu schorzeń. Bakterie probiotyczne poprzez stymulowanie

układu odpornościowego (UO) znalazły zastosowanie w przeciwdziałaniu takich schorzeń jak biegunki, w tym biegunki infekcyjne i poantybiotykowe schorzenia alergiczne [49].

Zgodnie z aktualnymi (2015) wytycznymi *Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P)* opracowanymi przez *World Allergy Organization (WAO)* i *McMaster University*, dotyczącymi roli probiotyków i prebiotyków w zapobieganiu alergii:

- sugeruje się stosowanie probiotyków **u kobiet w ciąży**, jeżeli u ich dzieci istnieje duże ryzyko rozwoju alergii (tzn. atopię udokumentowano u rodziców i/lub rodzeństwa), ponieważ po rozważeniu wszystkich krytycznych parametrów stwierdzono korzyść netto polegającą przede wszystkim na zapobieganiu wypryskowi,
- sugeruje się stosowanie probiotyków **u kobiet karmiących piersią**, jeżeli u ich dzieci istnieje duże ryzyko rozwoju alergii (tzn. atopię udokumentowano u rodziców i/lub rodzeństwa), ponieważ po rozważeniu wszystkich krytycznych parametrów stwierdzono korzyść netto, polegającą przede wszystkim na zapobieganiu wypryskowi,
- sugeruje się stosowanie probiotyków **u niemowląt** z dużym ryzykiem rozwoju alergii (tzn. atopię udokumentowano u rodziców i/lub rodzeństwa), ponieważ po rozważeniu wszystkich krytycznych parametrów stwierdzono korzyść netto, polegającą przede wszystkim na zapobieganiu wypryskowi,
- sugeruje się stosowanie prebiotyków **u niemowląt, które nie są karmione wyłącznie piersią**, bez względu na czynniki ryzyka wystąpienia alergii,
- aby **nie stosować prebiotyków u niemowląt karmionych wyłącznie piersią** [37],[53].

Probiotyki, które znalazły kliniczne zastosowanie w chorobach alergicznych należą do rodzaju *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i gatunku *E. coli* (*E. coli* O86) [50], [51], [52], [38]. Najczęściej używane w leczeniu to bakterie kwasu mlekowego (**LAB** – *lactic acid bacteria*) np. szczepy *Lactobacillus*, a także bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* [53]. Probiotykoterapia, obecność bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* w mikroflorze jelitowej jest ściśle powiązana z występowaniem skórnych alergii atopowych [49]. Badania w populacji polskiej pokazały, że w grupie niemowląt chorych na alergię pokarmową i z objawami AZS jest więcej dzieci z niską liczbą bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* oraz *Enterobacteriaceae* niż w grupie dzieci zdrowych [55]. Również chorzy z atopią, w porównaniu z osobami bez atopii, mają więcej bakterii z rodzaju *Clostridium* i zwykle mniej z rodzaju *Bifidobacterium* [36].

W ludzkim przewodzie pokarmowym występuje 14 gatunków z rodzaju *Bifidobacterium*, spośród których *B. adolescentis* i *B. longum* są najczęściej spotykane u osób dorosłych, a *B. breve*, *B. infantis* i *B. longum* u dzieci. Właściwości probiotyczne, wywołujące korzystny efekt w organizmie gospodarza sprawiają, że bakterie klasyfikowane jako *Bifidobacterium* są wykorzystywane w produkcji mlecznych napojów fermentowanych, mieszanek mlecznych przeznaczonych dla dzieci oraz jako składniki szczepionek [46]. Szczepy *B. longum* BB536 i *B. breve* M-16V są szeroko wykorzystywane w produktach spożywczych.

Dowodzono, iż podawanie pokarmu wzbogaconego w *B. breve* (10⁹ jednostek/dzień), niemowlętom o małej masie urodzeniowej, działa korzystnie na układ pokarmowy, poprawia tolerancję karmienia oraz usprawnia przyrost masy ciała [56], [46].

Jeżeli zastosowanie leczenia dietetycznego nie przynosi oczekiwanych efektów, lub też mamy do czynienia z ciężką postacią alergii pokarmowej, terapię żywieniową należy wesprzeć farmakoterapią [7].

Wyniki badań randomizowanych pokazują, iż najczęstszymi powikłaniami diety eliminacyjnej u dziecka są niedobory masy i wzrostu ciała oraz stężenia wapnia. Aby temu zapobiec pomocne jest zaplanowanie regularnych wizyt kontrolnych: u niemowląt co miesiąc, u starszych dzieci co 6 miesięcy. Zarówno pacjent, jak i lekarz rodzinny muszą także pamiętać, że przy ostrych ciężkich objawach alergii pokarmowej lekiem doraźnym ratującym życie jest adrenalina, a nie lek przeciwhistaminowy. Opieka nad dzieckiem z alergią pokarmową to także prawidłowa współpraca ze specjalistą [4].

Profilaktyka nadwrażliwości i alergii pokarmowej

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition – ESPGHAN*), Amerykańskiej Akademii Pediatricznej (*American Academy of Pediatrics*) oraz *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) z USA wyłączne karmienie piersią do 4-6 miesiąca życia jest **złotym standardem żywienia niemowląt** [57], [58], [59], stanowiącym najistotniejszy element profilaktyki alergii na białka pokarmowe, w tym CMPA. Postępowanie takie znacząco zmniejsza ryzyko rozwoju alergii, ale nie wyklucza takiego rozpoznania. Szacuje się, że około 0,5% niemowląt karmionych wyłącznie piersią demonstruje objawy alergii na białka mleka krowiego, związane z obecnością w mleku matki antygenów mleka krowiego pochodzących z diety kobiety karmiącej. Przy objawach alergicznych u dziecka karmionego piersią należy rozważyć także alergię na pokarmy inne niż mleko [16], [60], [17]. Stopniowe wprowadzanie pokarmów uzupełniających powinno się rozpoczynać po ukończeniu 17. tygodnia życia, ale przed ukończeniem 26. tygodnia życia. Nie zaleca się wprowadzania do diety dziecka pełnego mleka krowiego przed ukończeniem 12. miesiąca życia, jednakże dopuszczalne jest jego stosowanie w postaci nieprzetworzonej lub jego przetworów (np. jogurt, kefir) jako dodatku do pokarmów uzupełniających. W zapobieganiu alergii u niemowląt z grup ryzyka (z udokumentowanym obciążeniem rodzinnym chorobą atopową jednego lub więcej członków rodziny w pierwszym stopniu pokrewieństwa) powinno się stosować preparaty mlekozastępcze o udowodnionej zmniejszonej alergenicności [145]. Unikanie pokarmów potencjalnie alergizujących przez matki w czasie ciąży i laktacji nie jest zalecane. Zdrowa i dobrze zbilansowana dieta powinna zapobiec wystąpieniu alergii pokarmowej [64].

2.7. Przebieg naturalny i rokowanie

Alergia pokarmowa jest uznawana za pierwszy sygnał potencjalnej choroby atopowej w wieku późniejszym. W większości przypadków objawy ustępują wraz z wiekiem, co wynika z rozwoju tolerancji immunologicznej. Świadczy to o silnej predyspozycji atopowej i zapowiada ewolucję objawów w postaci tzw. marszu alergicznego [10].

Część dzieci (35% dzieci z CMPA) uczuła się na nowe pokarmy lub alergeny inhalacyjne. Badania przeprowadzone w ostatnich latach pozwoliły na zniesienie dotychczasowych dogmatów, mówiących iż CMPA ustępuje całkowicie po 2 r. ż. u niemowląt z IgE-zależną alergią na białka mleka krowiego, ryzyko przetrwania alergii na te białka, jak i na inne alergeny pokarmowe i inhalacyjne jest większe, niż u innych dzieci [14].

Na ogół obserwuje się remisję objawów alergii na białka mleka krowiego po rocznej diecie eliminacyjnej u 45-55% dzieci, po dwóch latach u 60-75% dzieci i u blisko 90% dzieci po trzech latach [16].

Rokowanie w alergii pokarmowej jest korzystne. U około 85% chorujących nabycie tolerancji dokonuje się w pierwszych latach życia (3-5 r.ż.) [146]. U dzieci z alergią pokarmową IgE-niezależną proces ten przebiega szybciej i dotyczy większego odsetka leczonych niż wśród dzieci z alergią pokarmową IgE-zależną [129].

Konsekwencją nierozpoznanej alergii pokarmowej jest enteropatia wywołana przez pokarm. **Przewlekająca się biegunka**, słaby apetyt, częste wymioty, wzdęcia, niedokrwistość prowadzą do zaburzeń masy ciała. Objawy laboratoryjne – takie jak niedokrwistość, hipoproteinemia, hipokalcemia i inne – tworzą w całości obraz kliniczny dziecka z przewlekłym zespołem zaburzeń trawienia i wchłaniania [12].

Biegunką u osób dorosłych określamy oddanie co najmniej jednego płynnego stolca na dobę [63]. W zależności od czasu trwania biegunki wyróżnia się **biegunkę**: ostrą – trwającą ≤ 14 dni lub przewlekłą – trwającą > 4 tygodni [64].

Definicja biegunki u noworodków i niemowląt jest trudna, ponieważ w warunkach zdrowia mogą oddawać 3-7 stolców nieuformowanych i może to być związane ze sposobem karmienia. Z tych względów u **noworodków, niemowląt i małych dzieci za biegunkę przyjmuje się zwiększenie liczby wypróżnień i zmianę konsystencji na**

płynną lub półpłynną w porównaniu do okresu uznanego za stan zdrowia. Jeśli objaw ten trwa do 14 dni – jest to biegunka ostra, 15-30 dni przewlekająca się, ponad 30 dni – jest to **biegunka przewlekła** [63].

Oddawanie wodnistych stolców jest wynikiem zaburzeń w transporcie i wchłanianiu płynów w jelicie cienkim i/lub grubym. W biegunce przewlekłej zaburzenia te związane są z różnymi mechanizmami:

- wzrostem ciśnienia osmotycznego w świetle jelita, spowodowanego obecnością aktywnych osmotycznie i niewchłaniających się (lub trudno wchłanianych) związków chemicznych (biegunka osmotyczna),
- nadmiernym wydzielaniem poprzez śluzówkę jelita jonów do światła jelita z następowym biernym przesunięciem wody (sekrecyjna),
- przyspieszoną motoryką jelit (biegunka motoryczna),
- nieprawidłową budową ściany jelita lub zmniejszeniem powierzchni wchłaniania, głównie w jelicie cienkim,
- współdziałaniem kilku opisanych mechanizmów lub nieznanymi mechanizmami biegunki [63].

Do czynników sprawczych należą toksyny, hormony, neuroprzekaźniki, kwasy żółciowe i cytokiny. Mogą one bezpośrednio zmieniać funkcje błony śluzowej jelita, przyspieszać pasaż treści pokarmowej, skracając czas niezbędny do wchłonięcia odpowiedniej ilości wody, zmniejszać powierzchnię chłonną jelita lub na drodze osmotycznej zatrzymywać wodę w jego świetle [65].

Kliniczna ocena biegunki wymaga rozumienia podstawowych mechanizmów patofizjologicznych odpowiadających za jej wystąpienie [67].

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rodzajów biegunek.

Tabela 4. Rodzaje biegunek [64], [65]

Biegunka sekrecyjna	Stolce są bardzo obfite (nawet do kilku litrów na dobę), wodniste, zawierają sód w stężeniu >70 mmol/l i charakteryzują się małą wartością luki osmotycznej (<50 mOsm/l). Zwykle nie towarzyszy im ból brzucha. Pozostawienie chorego na czczo nie zmniejsza liczby i objętości wypróżnień (biegunka budzi chorego w nocy). Wyjątek stanowią stany po resekcji jelita i przetoki jelitowe (anatomiczny lub czynnościowy zespół krótkiego jelita), w których biegunka ulega nasileniu podczas żywienia doustnego lub dojelitowego. Biegunka ta nie ustępuje w okresie wstrzymywania się od posiłków. Postać osmotyczna jest związana z obecnością w jelicie trudno wchłaniających się substancji, które zwiększają objętość stolca w wyniku zatrzymywania w świetle jelita wody. W tej postaci biegunki nie obserwuje się zaburzeń we wchłanianiu jelitowym elektrolitów.
Biegunka osmotyczna	Stolce charakteryzują się dużą wartością luki osmotycznej (>125 mOsm/l) i stężeniem sodu <70 mmol/l. Pieniste i tryskające stolce o pH <5,5, zawierające >0,5% substancji redukujących są objawem zaburzeń trawienia dwucukrów. Biegunka osmotyczna ustaje na czczo i po zaprzestaniu spożywania osmotycznie czynnej substancji.
Biegunka tłuszczowa	Stolce są tłuste, połyskliwe, maziste, trudne do splukania wodą w muszli; mają gnilny zapach.
Biegunka zapalna	Może się objawiać obecnością krwi w stolcu, dużą liczbą leukocytów i/lub dodatnim wynikiem badania na obecność laktoferyny w stolcu. Mogą jej towarzyszyć ogólnoustrojowe objawy reakcji zapalnej (gorączka, zwiększone stężenie białek ostrej fazy (np. CRP), wzrost OB) lub eozynofilia obwodowa (np. w biegunce alergicznej) i hipoalbuminemia.

Biegunka przewlekła jest objawem, który nie jest specyficzny dla określonej choroby. Może być wywołana poprzez działanie różnych mechanizmów wpływających na zaburzenie prawidłowego trawienia, wchłaniania i motoryki przewodu pokarmowego. Z tych względów ogólne oszacowanie występowania tego objawu w populacji jest trudne [63]. Pomimo przeprowadzenia szerokiej diagnostyki, **rozpoznanie nie udaje się ustalić nawet w 1/3 przypadków**. Niezależnie od etiologii biegunki, najważniejszy element postępowania, którego nie

można pominąć, stanowi odpowiednie nawodnienie i odżywienie przez przewód pokarmowy i/lub drogą pozajelitową, konieczne do podtrzymania życia, wzrastania i rozwoju [67].

Stopień odwodnienia determinuje schemat, sposób i intensywność leczenia płynami. Najdogodniej jest porównać aktualną masę ciała chorego z ostatnim pomiarem sprzed zachorowania [63]. Podobnie jak w przypadku ostrej biegunki podstawą postępowania terapeutycznego jest właściwe nawodnienie chorego i wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych. Leczenie biegunki przewlekłej jest ściśle uzależnione od jej przyczyny. W niektórych przypadkach leczenie przyczynowe jest w pełni skuteczne, w innych, np. w kolagenowym zapaleniu jelita, po wdrożeniu odpowiedniego leczenia można uzyskać remisję. W nieswoistych zapalnych chorobach jelit leki przeciwzapalne i immunosupresyjne, hamując odczyn zapalny, powodują u większości chorych złagodzenie lub ustąpienie biegunki. Ważną grupą leków stosowanych u chorych z przewlekłą biegunką są preparaty zapierające, które często bywają uzupełnieniem terapii podstawowej [68], [113].

U małej grupy pacjentów oporna na leczenie biegunka rozpoczyna się już w okresie noworodkowym - a nawet *in utero* – czego skutek stanowi wielowodzie. Do tej grupy można zaliczyć biegunki z prawidłową budową kosmków oraz krypt jelitowych i z ich nieprawidłową budową. U wszystkich chorych z drugiej grupy rokowanie jest złe, a warunkiem życia chorego jest długoterminowe żywienie pozajelitowe [67].

U większości pacjentów po zastosowaniu postępowania dietetycznego uzyskuje się znaczną poprawę kliniczną [16].

Najczęstszymi powikłaniami w biegunce jest odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, kwasica metaboliczna oraz pieluszkowe zapalenie skóry. Pieluszkowe zapalenie skóry (ang. *diaper dermatitis*) to jedna z najczęstszych zmian chorobowych skóry okresu noworodkowego i niemowlęcego. Objawy mogą pojawić się już między 1. a 2. miesiącem życia dziecka i trwać do końca okresu pieluszkowego, przy czym najczęściej obserwuje się je u dzieci pomiędzy 7. a 12. miesiącem życia. Okres ten odpowiada momentowi wprowadzeniu do diety dzieci różnorodnych pokarmów stałych, co wiąże się ze zmianą charakteru stolców (skład, konsystencja oraz częstotliwość). To właśnie drażniące działanie enzymów trawiennych zawartych w kale i aktywowanych przez zasadowy odczyn moczu jest jednym z czynników wpływających na pojawienie się pieluszkowego zapalenia skóry. Pieluszkowe zapalenie skóry to stan zapalny skóry, dla którego charakterystyczne są zmiany o charakterze i morfologii wyprysku (plamy rumieniowe, grudki, pęcherzyki, nadżerki, złuszczenie naskórka itd.) zlokalizowane w miejscu przylegania pieluszki. Przyczyny występowania pieluszkowego zapalenia skóry mają charakter złożony i wieloczynnikowy, a ich znaczenie w rozwoju objawów jest bardzo indywidualne. W niektórych przypadkach najważniejsze znaczenie mają czynniki mechaniczne, w innych natomiast alergii kontaktowa lub czynniki infekcyjne. Kluczowymi czynnikami odpowiedzialnymi za rozwój PZS, są wilgotność, tarcie czy obecność drożdżaków (*Candida albicans*) w kale oraz niedostateczna higiena skóry. Na wystąpienie zmian skórnych mają także wpływ czynniki działające drażniąco, takie jak: mocz, kał i zawarte w nich enzymy (chymotrypsyna, elastaza, lipaza), wzrost pH, dieta (wpływ na skład kału), biegunka, antybiotykoterapia, ogólny stan zdrowia oraz częstość oddawania moczu (noworodki) [113], [114], [115].

Manifestacje skórne pierwotnego pieluszkowego zapalenia skóry można podzielić na cztery odmiany:

- pierwotne pieluszkowe zapalenie skóry,
- ziarniniak poślądków,
- okołodbytnicze pseudobrodawkowe grudki,
- przewlekłe pieluszkowe zapalenie skóry – które występuje u dzieci z przewlekłą biegunką. Ta odmiana często związana jest z chorobami przewodu pokarmowego oraz z zaburzeniami odporności u dzieci [114].

2.8. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

Alergie pokarmowe stanowią problem często niedoceniany i budzący kontrowersje, co wynika z niezrozumienia terminologii i mechanizmów patogenetycznych oraz bagatelizowania przez lekarzy dolegliwości chorych. Jest to nie tylko problem zdrowotny, ale i społeczny, przejawiający się koniecznością podejmowania przez tak dużą liczbę alergików specjalistycznej terapii oraz działań mających na celu ułatwienie funkcjonowania i poprawę jakości ich życia. Działania te obejmują m. in. poprawę stanu wiedzy na temat alergii pokarmowych wśród grup ludności niezwiązanych ze służbą zdrowia [129].

Najczęstszą przyczyną **nadwrażliwości**, czyli uczulenia i powstających w jego następstwie objawów klinicznych alergii pokarmowej jest osiem alergenów pokarmowych (zwanym „wielką ósemką”): białka mleka krowiego, białka obecne w jajach, ryby (alergen parwalbumina), skorupiaki (Antygen I i Antygen II), białka orzechów rosnących na drzewach w różnych strefach klimatycznych i białka orzechów ziemnych oraz białka soi i pszenicy [122]. Szacuje się, że alergia pokarmowa jest najczęściej rozpoznawana wśród populacji dzieci (ok. 6–8%) i młodzieży (ok. 3–4%). Alergia na białka mleka krowiego dotyczy 2-3% niemowląt i jest najczęstszą przyczyną alergicznych dolegliwości wywołanych spożyciem pokarmu w tej grupie wiekowej [119], [17].

Wiedzę na temat wieloaspektowego wpływu chorób alergicznych na człowieka, jego życie i kontakty społeczne, przynoszą badania nad jakością życia chorych i ich rodzin. Wyniki nielicznych badań światowych, prowadzonych nad alergią pokarmową, wskazują na wiele niekorzystnych zjawisk, dotyczących zarówno chorego, jak i jego rodzinę, zaburzających codzienne ich funkcjonowanie (konieczność przestrzegania zaleceń diety eliminacyjnej, stres związany z ryzykiem popełnienia błędu dietetycznego). Oceniono, że alergia pokarmowa powoduje znaczne obniżenie poziomu jakości życia chorych w różnym wieku i ich rodzin, wpływając na stan psychoemocjonalny, rozwój fizyczny oraz sferę kontaktów społecznych. Koszty ekonomiczne i społeczne tej choroby ponoszone są zarówno przez chorych, jak i przez społeczeństwo i dotyczą różnych sfer życia społecznego. Potencjalne skutki społeczne i koszty ekonomiczne alergii pokarmowej w odniesieniu do poszczególnych osób, rodzin, sektora ochrony zdrowia, przemysłu spożywczego i innych sfer życia społecznego, nie są jeszcze do końca poznane [128].

Bollinger i wsp., w badaniu kwestionariuszowym dotyczącym 87 rodzin stwierdzili: znaczące utrudnienia w przygotowywaniu posiłków, wpływ na kontakty towarzyskie rodziny, wysoki poziom stresu, obniżenie frekwencji szkolnej dziecka, a także podejmowanie decyzji o nauczaniu domowym [142].

LeBovidge i wsp. ocenili niekorzystny wpływ choroby na stan emocjonalny rodziców dzieci z alergią pokarmową (wzrost poziomu stresu i lęku), a także na ograniczenia i zmiany w codziennej aktywności rodziny [143].

Marklund i wsp. powiązali z nadwrażliwością pokarmową obniżenie jakości życia badanych dzieci i ich rodzin, koncentrując się głównie na sferze psychospołecznej [130].

Kesley, analizując psychologiczne skutki alergii pokarmowej stwierdziła, że choroba ta może wpływać na stan emocjonalny pacjentów zarówno przez mechanizmy bezpośrednie, jak i pośrednie. Do mechanizmów bezpośrednich zaliczyła wpływ wywierany na centralny system nerwowy chorego przez biologiczne mediatory wyzwalone podczas reakcji alergicznej na pokarm, a do mechanizmów pośrednich – stres. Jako źródło stresu wskazała problemy, jakie towarzyszą choremu z alergią pokarmową „radzącemu sobie” z życiem codziennym (*daily coping*), związane np. z przygotowywaniem posiłków i unikaniem szkodliwych składników pokarmowych. Zauważyła, że chory musi również „radzić sobie” z lękiem, jaki wywołuje potencjalna możliwość spożycia szkodliwego pokarmu, a wpływ pośredni na chorego może być również wywierany przez członków jego rodziny (wpływ stresu rodzicielskiego na dziecko) [131].

Z omówionych powyżej badań, wynika, że skutki społeczne alergii pokarmowej przejawiają się znacznym obniżeniem poziomu jakości życia chorych i ich rodzin, rozpatrywanej pod różnym kątem (stanu psychoemocjonalnego, rozwoju fizycznego czy kontaktów społecznych) [128].

Alergia pokarmowa (w tym alergia na białka mleka krowiego) może wywoływać lęk dziecka jak i niepokój rodziców, ze względu na obawę przed reakcją organizmu alergika na zawarte w pokarmie alergeny. Istotnym aspektem obniżającym jakość życia młodych alergików jest konieczność noszenia przy sobie urządzeń, które mogą uratować życie w przypadku wstrząsu anafilaktycznego [150].

W badaniach stwierdzono ponadto pogorszenie jakości życia pacjentów i ich rodzin, zależne między innymi od liczby współistniejących chorób atopowych [128]. Atopowe zapalenie skóry stanowiące częsty objaw alergii pokarmowej powoduje świąd i ból, które wywołują bezsenność u dzieci. Brak snu zaś prowadzi do zmęczenia, zmiany nastroju, zaburzenia psychospołecznego funkcjonowania dziecka i jego rodziny. Dziecko ograniczone jest w stosunku do odzieży, wczasów, przebywania z przyjaciółmi, posiadania zwierząt, pływania czy możliwości uprawiania innego sportu [150].

Kolejnym objawem alergii pokarmowej, który w znaczący sposób wpływa na jakość życia dzieci i ich rodzin jest świszczący oddech. Należy on do objawów astmopodobnych, a jego zaostrzenia mogą prowadzić do hospitalizacji [151].

Biegunka przewlekła jest objawem, który nie jest specyficzny dla określonej choroby. Może być wywołana poprzez działanie różnych mechanizmów wpływających na zaburzenie prawidłowego trawienia, wchłaniania i motoryki przewodu pokarmowego [67]. Biorąc pod uwagę uciążliwość i chroniczny charakter biegunka przewlekła istotnie pogarsza jakość życia chorego [63]. Z biegunką przewlekłą wiąże się również przewlekłe pieluszkowe zapalenie skóry, które wywołane jest m. in. drażniącym działaniem enzymów trawiennych zawartych w kale i aktywowanych przez zasadowy odczyn moczu [113], [114], [115].

Należy pamiętać, że alergia pokarmowa i choroby jej towarzyszące mogą wpływać niekorzystnie na rozwój fizyczny i psychiczny dziecka. Przewlekłość chorób, nawrotowy charakter oraz konieczność stosowania diety eliminacyjnej obniżają jakość życia chorego i jego rodziny. Koszty ekonomiczne generowane przez alergię pokarmową wpływają niekorzystnie zarówno na budżet rodziny chorego, jak i na ogólne zasoby finansowe przeznaczone na ochronę zdrowia (POZ, opieka specjalistyczna) [129].

Poprawa jakości życia alergików często związana jest z postawieniem prawidłowej diagnozy, wykonaniem odpowiednich testów medycznych (m. in. testów skórnych, określenia ilości przeciwciał w surowicy, określenia ilości pokarmu niewywołującej niepożądanych reakcji) [129].

2.9. Epidemiologia (przegląd wskaźników epidemiologicznych)

2.9.1. Chorobowość

Problem alergii na pokarmy staje się obecnie coraz poważniejszy na całym świecie. Współczesna medycyna dąży do tego, by chorzy z alergią na pokarmy wiedli normalne życie [129]. Alergia pokarmowa ze względu na zwiększającą się jej częstość występowania w krajach rozwiniętych już obecnie określana jest chorobą cywilizacyjną, a nawet epidemią XXI wieku [5]. Częstość występowania alergii pokarmowych w populacji dzieci i młodzieży wykazuje tendencję wzrostową w ciągu ostatnich 20-30 lat, o czym świadczą badania epidemiologiczne prowadzone w wielu krajach [140]. Według „Białej księgi alergii” WAO (2011) choroby alergiczne dotyczą ok. 30-40 % populacji świata [133]. Częstość występowania zaburzeń alergicznych w populacji związana jest z wiekiem i potocznie nazywana „marszem alergicznym”. W dzieciństwie dominują alergia pokarmowa i atopowe zapalenie skóry, natomiast astma i alergiczny nieżyt nosa w wieku młodocianym i dorosłym. W większości przypadków alergię pokarmową IgE-zależną nabywa się w pierwszych 2 latach życia między różnymi pokarmami oraz pokarmami i pyłkami [11]. Badania analizujące immunologiczne

uwarunkowania CMPA, wykazały dominujący udział reakcji IgE-zależnych w indukowaniu tego zjawiska. Szacuje się, że około 50-60% reakcji nadwrażliwości na mleko warunkuje mechanizm IgE-zależny. Uważa się, że w okresie niemowlęcym i we wczesnym dzieciństwie najczęstszą przyczyną uczulenia i powstałej alergii są białka mleka krowiego i białko jaja kurzego. U 85% dzieci z objawami nadwrażliwości na mleko objawy wygasają w pierwszych latach życia (3-5 r.ż.) [16], [58], [60], [140], [149].

Ocena częstości występowania alergii pokarmowej w populacji dzieci nie jest jednoznaczna. Z badań ankietowych wynika, że od wielu lat od 20% do 25% ludzi eliminuje z diety różne pokarmy uważając, że choruje na alergię pokarmową. U wszystkich, niezależnie od wieku, z diety najczęściej eliminowane jest mleko, nabiał i jajka. Niestety tylko jedna na sześć rodzin konsultowała zasadność stosowania diety u swojego dziecka z lekarzem. Rzeczywista częstość alergii maleje z wiekiem, jest również zróżnicowana populacyjnie [19]. Kierując się powyższą informacją oraz wyznaczoną w badaniu EuroPrevall częstością występowania alergii pokarmowej wśród niemowląt przyjęto, iż częstość jej występowania w populacji dzieci w wieku 3-5 r.ż. wynosi 0,7% (15% * 4,5%) [77].

Dane epidemiologiczne na temat częstości występowania alergii są niejednoznaczne. Znaczna część autorów podaje, że na choroby alergiczne cierpi od 0,5% do 3% populacji ogólnej, w tym 8% dzieci. Częstość występowania alergii pokarmowych w krajach europejskich waha się w granicach 1,6 - 4,4% [7].

Ogólnie przyjmuje się, że w krajach wysoko rozwiniętych odsetek niemowląt i dzieci z objawami alergii pokarmowej wynosi 6 - 8%, natomiast alergii na białka mleka krowiego, potwierdzonych oceną immunologiczną i próbami eliminacyjnymi, wynosi 2 - 5% [16], [26], [68], [71].

W Polsce brak jest reprezentatywnych danych epidemiologicznych o liczbie alergików, potwierdzonych testami diagnostycznymi, ale na podstawie wycinkowych danych można wnioskować, że jest to liczba zbliżona do stwierdzanej w innych krajach europejskich [7].

Dotychczas przeprowadzono tylko dwa duże badania epidemiologiczne w Polsce. Pierwsze w rejonie białostockim – stwierdzono, że częstość alergii pokarmowej u niemowląt karmionych piersią wynosi 0,5%, a u karmionych sztucznie 4,5% (potwierdzone badaniami immunologicznymi). Najczęściej stwierdzono uczulenie na białka mleka krowiego, jajka, cytrusy. [108]. Drugie badanie odbyło się w Łodzi, w ramach projektu EuroPrevall [77]. Jednym z głównych celów tego programu było ustalenie częstości występowania IgE-zależnej alergii pokarmowej w populacji niemowląt oraz populacji dzieci i młodzieży. W latach 2005-2007 do badania włączono grupę polskich dzieci z aglomeracji łódzkiej. Końcowa diagnoza została potwierdzona przez podwójnie ślepe próbę pokarmową [140]. Alergię pokarmową rozpoznano u 4,5% dzieci w wieku niemowlęcym oraz u 2,8% dzieci między 1 a 3 rokiem życia [147].

Między częstością występowania defektów metabolicznych, w tym alergii pokarmowych istnieje znacząca rozbieżność, która wynika z różnic metodologicznych w poszczególnych publikacjach, w których kwalifikowano niemowlęta do niniejszej grupy, odmiennych nawyków żywieniowych w różnych regionach świata, a także ze zmiany sposobu karmienia na przestrzeni lat [16].

Szczegółowe informacje dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet opracowanej przez Instytut Arcana w ramach Raportu HTA dla produktu Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo w rozważanym wskazaniu klinicznym [107].

2.9.1. Zapadalność

Nie zidentyfikowano wskaźników dotyczących zapadalności w Polsce oraz w innych krajach na stany chorobowe ujęte w postaci wnioskowanego wskazania refundacyjnego.

2.9.2. Śmiertelność

Alergia pokarmowa jest jedną z głównych przyczyn reakcji wstrząsowych. Przypuszcza się, że liczba nagłych zgonów spowodowanych reakcją wstrząsową na spożyty pokarm jest znacznie większa niż podają to statystyki [7].

Nie odnaleziono szczegółowych wskaźników epidemiologicznych dotyczących umieralności oraz śmiertelności w Polsce i na świecie wynikających z analizowanego problemu zdrowotnego u niemowląt i dzieci.

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Specyfika doustnej interwencji żywieniowej

Zgodnie z rozporządzeniem Unii Europejskiej, nr 609/2013, jako szczególne kategorie żywności od 20.07.2016 r. funkcjonują:

- preparaty do początkowego żywienia niemowląt i preparaty do dalszego żywienia niemowląt,
- produkty zbożowe przetworzone i inna żywność dla dzieci,
- **żywność specjalnego przeznaczenia medycznego,**
- **środki spożywcze zastępujące całodzienną dietę, do kontroli masy ciała [105], [106].**

Rozporządzenie 2016/128 uzupełniające rozporządzenie nr 609/2013 określa wymogi dotyczące zawartości witamin i składników mineralnych w żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, aby zapewnić swobodny przepływ produktów różniących się składem oraz ochronę konsumentów. Przepisy takie należy oprzeć na przepisach dyrektywy 1999/21/WE, które do tej pory zapewniały odpowiednie ramy prawne dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego. Przepisy te powinny między innymi dotyczyć ilości minimalnych i maksymalnych w przypadku produktów uznawanych za kompletne pod względem odżywczym, które pokrywają potrzeby żywieniowe pacjenta, oraz jedynie wartości maksymalnych w przypadku produktów uznanych za niekompletne pod względem odżywczym, bez uszczerbku dla modyfikacji dotyczących jednego lub większej liczby tych składników odżywczych, których wprowadzenie jest niezbędne ze względu na zamierzone zastosowanie produktu. Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego opracowana w celu zaspokojenia wymogów żywieniowych dotyczących niemowląt musi być zgodna z wymogami dotyczącymi składu określonymi w załączniku I część A [141].

Zgodnie z art. 20 ust. 4 rozporządzenia (UE) nr 609/2013 dyrektywa 1999/21/WE traci moc ze skutkiem od dnia 22 lutego 2019 r. **Dyrektywę 1999/21/WE stosuje się jednak nadal do dnia 21 lutego 2020 r.** W odniesieniu do żywności specjalnego przeznaczenia medycznego opracowanej w celu zaspokojenia wymogów żywieniowych dotyczących niemowląt [141].

W celu monitorowania produktów dostępnych na rynku na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej podmiot działający na rynku spożywczym wprowadzający po raz pierwszy do obrotu jest obowiązany powiadomić Głównego Inspektora Sanitarnego o wprowadzaniu do obrotu określonych środków spożywczych. Po otrzymaniu powiadomienia GIS może przeprowadzić postępowanie mające na celu wyjaśnienie, czy wymienione w powiadomieniu produkty, (1) jako środki spożywcze są środkami spożywczymi zgodnie z zaproponowaną przez podmiot działający na rynku spożywczym kwalifikacją oraz czy spełniają wymagania dla danego rodzaju środka spożywczego, a także (2) nie spełniają wymagań innego rodzaju produktu przeznaczonego do używania przez ludzi, w szczególności produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego, kosmetyku w rozumieniu przepisów o kosmetykach lub wyrobu medycznego w rozumieniu przepisów o wyrobach medycznych [82].

Dopuszczenie do obrotu leków, w porównaniu do środków spożywczych, odbywa się w odmienny sposób. Należy spełnić szereg warunków formalno-prawnych; organem uprawnionym do wydania pozwolenia jest Prezes Urzędu Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Rejestracja produktu może też zostać przeprowadzona w oparciu o procedurę centralną. Dotyczy ona wówczas wydania jednego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które obowiązuje we wszystkich państwach członkowskich. Takie pozwolenie wydaje Komisja Europejska, a za rozpatrzenie wniosku odpowiada Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency – EMA*). Wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego powinien zawierać m.in.: nazwę i adres podmiotu odpowiedzialnego, wytwórcy lub importera nazwę produktu leczniczego, szczegółowe dane ilościowe i jakościowe substancji czynnej lub substancji czynnych i innych

substancji odnoszące się do produktu leczniczego oraz ich nazwy powszechnie stosowane, postać farmaceutyczną, moc i drogę podania oraz okres ważności produktu leczniczego, opis wytwarzania produktu leczniczego, opis metod kontroli stosowanych w procesie wytwarzania, **wyniki, streszczenia oraz sprawozdania z badań farmaceutycznych, farmakologicznych i toksykologicznych, klinicznych** oraz wiele innych elementów, których szczegółowe omówienie nie jest przedmiotem niniejszej analizy [83].

Dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego istotnie różnią się od produktów leczniczych. Źródła różnic należy upatrywać nie tylko w aspektach prawnych, ale przede wszystkim w specyfice porównywanych technologii, która wynika z ich przeznaczenia tj. celu w jakim zostały stworzone, co z kolei ma związek z ich składem i wymaganiami klinicznymi, jakie muszą spełniać w celu dopuszczenia do obrotu.

W postępowaniu refundacyjnym, należy mieć zatem na uwadze różnice między środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia medycznego a produktami leczniczymi.

3.2. Informacje o interwencji ocenianej

Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo są środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia medycznego do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia (Bebilon Pepti 1 Syneo) i dla niemowląt powyżej 6. miesiąca życia, dzieci i dorosłych (Bebilon Pepti 2 Syneo). Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, to hipoalergiczne i bezglutenowe preparaty mlekozastępcze, przeznaczone do postępowania dietetycznego w alergii na białka mleka krowiego oraz w objawach związanych z alergią pokarmową, w diecie eliminacyjnej w alergii pokarmowej na gluten, w dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych [68], [69].

Charakterystyka środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo została omówiona w tabeli poniżej.

Tabela 5. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [68], [69]

Informacje	Dane	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Bebilon Pepti 1 Syneo, hipoalergiczny preparat mlekozastępczy, proszek	Bebilon Pepti 2 Syneo, hipoalergiczny preparat mlekozastępczy, proszek
Opis produktu	<p>Bebilon Pepti 1 Syneo żywność specjalnego przeznaczenia medycznego do postępowania dietetycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). 	<p>Bebilon Pepti 2 Syneo żywność specjalnego przeznaczenia medycznego do postępowania dietetycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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).
Sposób przygotowania	<p>BEZ GOTOWANIA</p> <p>1) Umyj ręce i wyparz naczynia potrzebne do przygotowania produktu.</p> <p>Wygotuj butelkę i smoczek w wodzie przez 10</p>	<p>BEZ GOTOWANIA</p> <p>1) Umyj ręce i wyparz naczynia potrzebne do przygotowania produktu.</p> <p>Wygotuj butelkę i smoczek w wodzie przez 10</p>

Informacje	Dane	Dane
	<p>minut.</p> <p>2) Gotuj świeżą wodę pitną przez 5 minut; pozostaw do schłodzenia (do ok. 40°C). Sprawdź tabelę żywienia. Wlej dokładną ilość uprzednio przegotowanej ciepłej wody do wygotowanej butelki.</p> <p>3) Używaj wyłącznie załączonej miarki. Odmierz dokładną ilość płaskich, nieubitych miarek produktu Bebilon Pepti 1 Syneo.</p> <p>4) Zamknij butelkę i potrząśnij do całkowitego rozpuszczenia proszku. Załóż na butelkę wygotowany smoczek.</p> <p>5) Sprawdź temperaturę produktu wewnętrzną stroną przegubu dłoni. Umyj butelkę i smoczek zaraz po użyciu.</p>	<p>minut.</p> <p>2) Gotuj świeżą wodę pitną przez 5 minut; pozostaw do schłodzenia (do ok. 40°C). Sprawdź tabelę żywienia. Wlej dokładną ilość uprzednio przegotowanej ciepłej wody do wygotowanej butelki.</p> <p>3) Używaj wyłącznie załączonej miarki. Odmierz dokładną ilość płaskich, nieubitych miarek produktu Bebilon Pepti 2 Syneo.</p> <p>4) Zamknij butelkę i potrząśnij do całkowitego rozpuszczenia proszku. Załóż na butelkę wygotowany smoczek.</p> <p>5) Sprawdź temperaturę produktu wewnętrzną stroną przegubu dłoni. Umyj butelkę, smoczek lub kubek zaraz po użyciu.</p>
Dawkowanie	<p>Tabela żywienia – o ile lekarz nie zaleci inaczej. Wartości podane w tabeli należy traktować orientacyjnie. Wielkość i ilość posiłków dostosuj do potrzeb Twojego dziecka.</p> <p>Tabela żywienia środka spożywczego specjalnego przeznaczenia Bebilon Pepti 1 Syneo – rozdział 11.2.</p>	<p>Tabela żywienia – o ile lekarz nie zaleci inaczej. Wartości podane w tabeli należy traktować orientacyjnie. Wielkość i ilość posiłków dostosuj do potrzeb Twojego dziecka.</p> <p>Tabela żywienia środka spożywczego specjalnego przeznaczenia Bebilon Pepti 2 Syneo – rozdział 11.3.</p> <p>Nie może zastępować mleka matki przez pierwsze 6 miesięcy życia niemowlęcia.</p>
Ważne informacje	<p>Preparat należy stosować pod nadzorem lekarza i wg jego zaleceń.</p> <p>Odpowiedni dla niemowląt od urodzenia do ukończenia 6. miesiąca życia, gdy nie są karmione piersią. Produkt może stanowić wyłączną dietę niemowląt od urodzenia. 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. Nigdy nie używaj ponownie niewykorzystanej części pokarmu. Nie gotuj ani nie podgrzewaj produktu w kuchenkach mikrofalowych ze względu na zagrożenie oparzeniem oraz negatywny wpływ na bakterie Bifidobacterium breve. Nigdy nie dodawaj dodatkowych miarek proszku do przygotowywanego produktu. Należy zwrócić uwagę na higienę pierwszych ząbków, szczególnie przed snem. Ważne jest, aby po skończonym posiłku dziecko nie przetrzymywało w buzi smoczka z resztkami pokarmu. Opakowanie zewnętrzne powinno być wyrzucone dopiero po całkowitym wykorzystaniu zawartości ze względu na umieszczone na nim ważne informacje.</p> <p>UWAGA! Karmienie piersią jest najwłaściwszym sposobem żywienia niemowlęcia.</p>	<p>Preparat należy stosować pod nadzorem lekarza i wg jego zaleceń.</p> <p>Odpowiedni wyłącznie dla niemowląt powyżej 6. miesiąca życia, dzieci i dorosłych. Produkt nie jest odpowiedni jako jedyne źródło żywienia niemowlęcia powyżej 6. miesiąca życia. Produkt powinien stanowić tylko część zróżnicowanej diety. Produkt nie może być stosowany jako produkt zastępujący mleko kobiece w ciągu pierwszych sześciu miesięcy życia.</p> <p>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. Nigdy nie używaj ponownie niewykorzystanej części pokarmu. Nie gotuj ani nie podgrzewaj produktu w kuchenkach mikrofalowych ze względu na zagrożenie oparzeniem oraz negatywny wpływ na bakterie Bifidobacterium breve. Nigdy nie dodawaj dodatkowych miarek proszku do przygotowywanego produktu. Należy zwrócić uwagę na higienę pierwszych ząbków, szczególnie przed snem. Ważne jest, aby po skończonym posiłku dziecko nie przetrzymywało w buzi smoczka z resztkami pokarmu. Opakowanie zewnętrzne powinno być wyrzucone dopiero po całkowitym wykorzystaniu zawartości ze względu na umieszczone na nim ważne informacje.</p>
Ostrzeżenie	<p>Produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego.</p>	<p>Produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego.</p>

Informacje	Dane	Dane
Przechowywanie	Produkt w puszcze zamkniętej fabrycznie jak i po jej otwarciu należy przechowywać w suchym miejscu w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce. Chronić od wilgoci. Po otwarciu przechowywać puszkę szczelnie zamkniętą. Zużyć nie później niż 4 tygodnie po pierwszym otwarciu puszki. Produkt pakowany w atmosferze ochronnej.	Produkt w puszcze zamkniętej fabrycznie jak i po jej otwarciu należy przechowywać w suchym miejscu w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce. Chronić od wilgoci. Po otwarciu przechowywać puszkę szczelnie zamkniętą. Zużyć nie później niż 4 tygodnie po pierwszym otwarciu puszki. Produkt pakowany w atmosferze ochronnej.
Podmiot odpowiedzialny	NUTRICIA Polska Sp. z o.o.	
Wnioskodawca	NUTRICIA Polska Sp. z o.o.	
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Apteczna, na receptę	

Skład środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo w oparciu o Etykiety udostępnione przez Zleceniodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Skład środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo [68], [69]

Wartość odżywcza	Bebilon Pepti 1 Syneo		Bebilon Pepti 2 Syneo	
	100 g proszku	100 ml gotowego produktu	100 g proszku	100 ml gotowego produktu
Wartość energetyczna	2019 kJ / 482 kcal	280 kJ / 67 kcal	1971 kJ / 471 kcal	285 kJ / 68 kcal
Tłuszcz w tym:	25 g	3,4 g	22 g	3,2 g
- kwasy nasycone	12 g	1,7 g	11 g	1,6 g
- kwasy jednonienasycone	8,6 g	1,2 g	7,8 g	1,1 g
- kwasy wielonienasycone	4,2 g	0,6 g	3,8 g	0,6 g
Kwas dokozaheksaenowy (DHA)	120 mg	16,8 mg	120 mg	17,1 mg
Węglowodany w tym:	52 g	7,2 g	54 g	7,8 g
- cukry	25 g	3,5 g	25 g	3,6 g
laktoza	21 g	2,9 g	20 g	2,9 g
- galaktooligosacharydy	9,4 g	1,3 g	9,2 g	1,3 g
- fruktooligosacharydy	0,6 g	0,1 g	0,6 g	0,1 g
Błonnik	4,1 g	0,6 g	4,0 g	0,6 g
Białko (serwatkowe mleka krowiego zhydrolizowane)	12 g	1,6 g	11 g	1,6 g
Witaminy				
Witamina A	426 µg	59 µg	416 µg	60 µg
Witamina D	12 µg	1,7 µg	12 µg	1,7 µg
Witamina E	8,2 mg	1,1 mg	7,6 mg	1,1 mg

Witamina K	33 µg	4,5 µg	31 µg	4,5 µg
Witamina C	67 mg	9,3 mg	59 mg	8,5 mg
Tiamina	0,50 mg	0,07 mg	0,45 mg	0,07 mg
Ryboflawina	1,0 mg	0,14 mg	0,99 mg	0,14 mg
Niacyna	6,4 mg	0,89 mg	6,4 mg	0,92 mg
Witamina B ₆	0,33 mg	0,05 mg	0,30 mg	0,04 mg
Kwas foliowy	65 µg	9,0 µg	59 µg	8,5 µg
Witamina B ₁₂	1,2 µg	0,17 µg	1,1 µg	0,16 µg
Biotyna	14 µg	1,9 µg	13 µg	1,8 µg
Kwas pantotenowy	4,2 mg	0,59 mg	3,8 mg	0,56 mg
Składniki mineralne				
Potas	632 mg	88 mg	622 mg	90 mg
Chlorek	385 mg	54 mg	364 mg	53 mg
Wapń	445 mg	62 mg	546 mg	79 mg
Fosfor	314 mg	44 mg	343 mg	50 mg
Magnez	37 mg	5,2 mg	53 mg	7,6 mg
Żelazo	3,9 mg	0,54 mg	7,1 mg	1,0 mg
Cynk	4,8 mg	0,67 mg	4,7 mg	0,68 mg
Miedź	0,381 mg	0,053 mg	0,370 mg	0,053 mg
Mangan	0,058 mg	0,008 mg	0,047 mg	0,007 mg
Selen	22 µg	3,0 µg	22 µg	3,1 µg
Jod	92 µg	13 µg	90 µg	13 µg
Sód	159 mg	22 mg	158 mg	23 mg
Inne				
Nukleotydy	17 mg	2,4 mg	17 mg	2,4 mg
L-karnityna	15 mg	2,2 mg	14 mg	2,0 mg
Cholina	160 mg	22 mg	130 mg	15 mg
Inozytol	52 mg	7,3 mg	48 mg	7,0 mg
Tauryna	39 mg	5,4 mg	35 mg	5,1 mg
Osmolarność	250 mOsmol/l		260 mOsmol/l	

Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo to unikalna mieszanina składników. Zawiera komponenty wspomagające naturalną odporność dziecka – **GOS/FOS** w proporcji 9:1, **Bifidobacterium breve** – należący do gatunku bakterii naturalnie występujących w jelitach niemowląt. Białka zawarte w środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo poddane są hydrolizie znacznego stopnia, co zalecane jest do postępowania dietetycznego w alergii na białka mleka krowiego.

3.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla produktów Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zastosowano następujące strategie:

- nazwę handlową preparatu, oraz słowa klucze: „Bifidobacterium breve”, „serwatka” (ang. „whey”) i ich połączenie.

Tak utworzone kwerendy odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z wyszukiwarek, jak również baz danych, z uwzględnieniem słów kluczowych zarówno w języku polskim, jak również angielskim.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.12.2017 roku (aktualizacja 25.01.2018r.), w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska / opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [84],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [85],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [86],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [87],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [88],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [89],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [90],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [91],
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [92],
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [93].

Podsumowanie wyszukiwań rekomendacji dotyczących finansowania preparatów Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo we wskazaniach będących przedmiotem analizy w wyżej wymienionych organizacjach opisane zostało w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania interwencji ocenianej (data wyszukiwania: 21.12.2017 roku - 25.01.2018r)

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	Nie zidentyfikowano
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Australia	Nie zidentyfikowano
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Kanada	Nie zidentyfikowano
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Wielka Brytania	Nie zidentyfikowano
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Szkocja	Nie zidentyfikowano
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Walia	Nie zidentyfikowano
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	Francja	Nie zidentyfikowano
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	Niemcy	Nie zidentyfikowano
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	Szwecja	Nie zidentyfikowano
<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	Nowa Zelandia	Nie zidentyfikowano

3.4. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji - Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, biorąc pod uwagę nazwę handlową preparatu.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.12.2017 roku (aktualizacja 25.01.2018r), w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z:

- Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) (Polska) [94],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) (Wlk. Brytania) [87],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) (Francja) [90],
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) (Nowa Zelandia) [95],
- PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) (Australia) [96],
- TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) (Szwecja) [97],
- DMA (*Danish Medicines Agency*) (Dania) [98],
- CVZ (*College voor Zorgverzekeringen*) (Holandia) [99],
- AIF (*Agenzia Italiana del Farmacia*) (Włochy) [100],
- MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) (Hiszpania) [101],
- MPD (*Medical Product Database*) (Kela; Finlandia) [102],
- ODD (*Open Drug Database*) (niemiecka część Szwajcarii) [103],
- HC (*Health Canada*) (Kanada) [104].

Tabela poniżej zawiera zidentyfikowane dane na temat decyzji refundacyjnych dotyczących środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo.

Tabela 8. Dane na temat decyzji refundacyjnych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 21.12.2017 roku (aktualizacja 25.01.2018r)

Organizacja	Kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji	Komentarz
Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL)	Polska	Nie wydano decyzji	
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (NICE)	Wielka Brytania	Nie wydano decyzji	
<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	Francja	Nie wydano decyzji	
<i>Pharmaceutical Management Agency</i> (PHARMAC)	Nowa Zelandia	Nie wydano decyzji	
<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> (PBS)	Australia	Nie wydano decyzji	
<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i> (TLV)	Szwecja	Nie wydano decyzji	
<i>Danish Medicines Agency</i> (DMA)	Dania	Nie wydano decyzji	
<i>College voor Zorgverzekeringen</i> (CVZ)	Holandia	Nie wydano decyzji	
<i>Agenzia Italiana del Farmacia</i> (AIF)	Włochy	Nie wydano decyzji	
<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i> (MSPS)	Hiszpania	Nie wydano decyzji	
<i>Medical Product Database</i> (MPD)	Finlandia	Nie wydano decyzji	

Organizacja	Kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji	Komentarz
Open Drug Database (ODD)	Niemiecka część Szwajcarii	Nie wydano decyzji	
Health Canada (HC)	Kanada	Nie wydano decyzji	

Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, to nowe środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego na rynku, które uzyskały rejestrację w Polsce. Obecnie podejmowane są starania o wprowadzenie ich do refundacji w Polsce.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów 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 i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi HTA 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 preparatu, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. 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].

Zgodnie z danymi literaturowymi oraz wytycznymi klinicznymi dieta eliminacyjna stanowi podstawę postępowania terapeutycznego we wnioskowanym wskazaniu [24]. Wyeliminowanie produktów żywnościowych niekorzystnie oddziałujących na organizm niesie za sobą ryzyko zaburzenia właściwego bilansu dostarczonych składników odżywczych. Najbardziej na tego typu zaburzenia odżywiania narażone są dzieci do 3. roku życia. W tym wieku rozwój dziecka jest najbardziej intensywny, stąd też zapotrzebowanie na różne składniki pokarmowe jest dużo większe niż u osoby dorosłej. Każda dieta eliminacyjna, zarówno matki w czasie laktacji jak i dziecka, musi być przede wszystkim bezpieczna i zapewniać odpowiednie pokrycie w zakresie substancji odżywczych [137].

Wprowadzenie do diety dziecka preparatu mlekozastępczego powinno być poprzedzone dokładną analizą stanu zdrowia pacjenta, czyli szczegółowo zebrany wywiadem, badaniem przedmiotowym oraz w niektórych przypadkach uzupełnione badaniami dodatkowymi. Lekarz opiekujący się dzieckiem, w porozumieniu z jego matką/rodzicami, powinien decydować o zmianie sposobu żywienia dziecka, ze wskazań medycznych, z pokarmu matki na inny oraz o potrzebie dokarmiania. Karmienie piersią nadal stanowi najlepszy sposób żywienia niemowlęcia [138].

W postępowaniu dietetycznym w omawianej grupie wiekowej pacjentów, kluczowego znaczenia nabiera konieczność zastosowania skutecznych preparatów ujętych, jako żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. Zgodnie z algorytmem postępowania w żywieniu niemowląt i dzieci opracowanym przez Instytut Matki i Dziecka, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego stanowi kategorię produktów, które przeznaczone są do dietetycznego odżywiania chorych dzieci pod ścisłym nadzorem lekarza [139].

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi (ESPGHAN) we wnioskowanej populacji pacjentów zalecaną interwencją żywieniową są preparaty, stanowiące mieszanki o znacznym stopniu hydrolizy (eHF) białek mleka krowiego. eHF uznane są za standard postępowania dietetycznego w analizowanym wskazaniu, natomiast preparaty zawierające aminokwasy (AAF) tylko w ciężkich postaciach alergii [32].

Obecnie w warunkach polskich w leczeniu żywieniowym w ramach analizowanego wskazania najczęściej stosowanymi są diety eliminacyjne mlekozastępcze na bazie hydrolizatów białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy (eHF). Są to mieszanki zawierające oligopeptydy o masie cząsteczkowej poniżej 3000 Da, które tolerowane są przez dzieci uczulone na mleko [137].

Wśród nich należy wyróżnić mieszanki:

1. kazeinowe, bezlaktozowe;
2. serwatkowe [137].

Według informacji zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wśród produktów podawanych drogą doustną, w Polsce refundacji podlegają 72 środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego. **Pięć z nich jest współfinansowanych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach grupy limitowej „217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze - hydrolizaty białek mleka”** [80]. Należą do nich: Bebilon pepti 1 DHA, Bebilon pepti 2 DHA oraz Nutramigen LGG w trzech odsłonach, tj. Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG i Nutramigen 3 LGG. Wszystkie ww. mieszanki objęte są współfinansowaniem z poziomem odpłatności wynoszącym 30%.

4.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej – produkty z linii Bebilon i Nutramigen

Adekwatnymi komparatorami dla ocenianej interwencji będą produkty z grupy limitowej 217.8, linii Bebilon pepti DHA oraz Nutramigen LGG. Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki interwencji opcjonalnej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9 Zestawienie informacji na temat interwencji alternatywnej – preparaty Bebilon pepti DHA i Nutramigen LGG [136], [135]

Preparat	Populacja (wiek, m-ce)	Dawkowanie				Poziom odpłatności
		Wiek dziecka	Liczba porcji /dobę	Ilość wody (ml)	Liczba miarek/porcję	
Bebilon pepti 1 DHA, proszek	dla niemowląt od urodzenia do ukończenia 6. miesiąca życia w przypadku gdy nie są one karmione piersią	1.-2. tydzień	7	60	2	30%*
		3.-4. tydzień	6	90	3	
		2. miesiąc	6	120	4	
		3. miesiąc	5	150	5	
		4. miesiąc	5	180	6	
		5. miesiąc	5	210	7	
Bebilon pepti 2 DHA, proszek	dla niemowląt powyżej 6. miesiąca życia, dzieci i dorosłych	6. miesiąc	4	210	7	
		powyżej 6. miesiąca życia	3	210	7	
Nutramigen 1 LGG, proszek do sporządzania roztworu	od urodzenia do 6 m-ca życia	0 - 2 tygodnie	6	90	3	30%*
		2 - 4 tygodnie	5 - 6	120	4	
		4 - 8 tygodni	5	150	5	
		8 - 16 tygodni	4 - 5	180	6	
		4 - 6 miesięcy	4	210	7	
Nutramigen 2 LGG, proszek do	dla dzieci od 6 m-ca życia	6.-12. miesięcy	2 - 3	210	7	30%*

sporządzania roztworu		>1 r. ż	2	210	7
Nutramigen 3 LGG, proszek do sporządzania roztworu	dla dzieci powyżej 1. roku życia	powyżej 1. roku życia	2	210	7

*Szczegółowe informacje dotyczące cen poszczególnych preparatów zamieszczono w analizie wpływu na budżet opracowanej przez Instytut Arcana w ramach Raportu HTA dla produktu Bebilon Pepti Syneo w rozważanym wskazaniu klinicznym [107].

4.3. Wybór komparatora - podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono informacje zbiorcze dotyczące uzasadnienia wyboru interwencji alternatywnej.

Tabela 10. Podsumowanie wyboru komparatora

Wytypowany komparator	Wytyczne kliniczne	Rejestracja URPL lub EMA	Aktualna praktyka w Polsce	Refundacja w Polsce	Czy uwzględnić jako komparator?
eHF: Bebilon pepti 1 DHA, Bebilon pepti 2 DHA Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG, Nutramigen 3 LGG	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak: to porównanie będzie wymagane przez AOTMiT

Mając na uwadze obowiązujące w Polsce regulacje prawne, standardy i wytyczne postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną (technologie najczęściej stosowane w warunkach polskich, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję), zarejestrowane wskazanie do stosowania preparatów, specyfikę problemu zdrowotnego oraz stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, **za adekwatny komparator dla preparatów Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo (eHF+synbiotyku) uznano dietę eliminacyjną mlekozastępczą z zastosowaniem preparatów o znacznym stopniu hydrolizy (eHF) bez synbiotyku** (tj. dietę doustną, stosowaną pod nadzorem lekarza i/lub dietetyka) – czyli preparaty Bebilon pepti 1 DHA, Bebilon pepti 2 DHA oraz Nutramigen LGG w trzech odsłonach, tj. Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG i Nutramigen 3 LGG.

Powyższy wybór spełnia zatem zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), stanowiąc zarazem podstawę do uznania ww. formuł za adekwatne alternatywne opcje terapeutyczne dla preparatów Bebilon Pepti 1 Syneo oraz Bebilon Pepti 2 Syneo, w analizach złożonych na potrzeby niniejszego wniosku.

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz dostępne doniesienia naukowe w ramach analizy efektywności klinicznej ujęto następujące **punkty końcowe** oceniające:

- **skuteczność kliniczną:**
 - 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);
- Przeżycie;
- **profil bezpieczeństwa:**
 - 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;
 - Nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego;
 - 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).

Szczegółowe definicje ww. punktów końcowych zamieszczono w analizie efektywności klinicznej dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo [132].

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranym komparatorem planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne, z grupą lub bez grupy kontrolnej.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji, metaanalizy i raporty HTA.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie dodatkowych prób klinicznych, w których oceniano efektywność formuł zbliżonych składem do Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo (pod kątem zawartości probiotyku *B. breve*) oraz badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną celem poszerzenia zakresu analizy klinicznej.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące preparatów mlekozastępczych zawierających w składzie *B.breve*.

Należy podkreślić, iż ze względu na specyfikę środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego i cech różniących tę grupę od klasycznych technologii lekowych, liczba badań, w szczególności cechujących się wysoką jakością jest ograniczona. Zatem wszelkie dostępne doniesienia naukowe traktuje się jako kluczowe zarówno w kontekście oceny efektywności klinicznej jak i całego procesu decyzyjnego, którego celem jest umożliwienie dostępu szerszej populacji pacjentów do metod terapeutycznych, dzięki objęciu współfinansowania ze środków publicznych preparatów z grupy ŚSSPM.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICOS

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICOS, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS

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 szerszej populacji.
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 scGOS/lcFOS- galaktooligosacharydy /fruktooligosacharydy (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); 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, 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię zastosowanej terapii.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>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);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 coccooides, 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; • Nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego; • 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) 	
Typ badań	<p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)</p>	<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.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
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.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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. Bodajko-Grochowska A., Emeryk A., Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i leczeniu chorób alergicznych u dzieci w świetle aktualnych wytycznych. Część 1 — alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 1, 14–20.
5. Czerwionka-Szaflarska M., Zielińska-Duda H., Alergia a nietolerancja pokarmowa u dzieci, Family Medicine and Primary Care Review 2009, 11, 3: 577–584.
6. ICD-10, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Tom I, wydanie 2008, 80; 648.
7. Jarosz M., Traczyk I., Praktyczny podręcznik dietetyki, 12.5. Alergie pokarmowe, 223-231] / pod red. Mirosława Jarosza ; [aut.:] Warszawa : Instytut Żywności i Żywienia, cop. 2010.
8. Rychlik U., Nadwrażliwość pokarmowa, Diagn Lab 2015; 51(2): 169-174.
9. Frąckowiak T., Alergie pokarmowe i możliwości ich leczenia, Farmacja Polska 2008, 64.
10. Czerwionka-Szaflarska M., Zawadzka-Gracel A., Alergia pokarmowa u niemowląt i dzieci – objawy, diagnostyka, leczenie, Pol. Merk. Lek. 2007, XXIII, 138, 443.
11. Skypala I., Nadwrażliwość pokarmowa – alergia i nietolerancja pokarmowa, w: Nadwrażliwość na pokarmy, diagnostyka i postępowanie w alergii i nietolerancji pokarmowej, Wiley-Blackwell 2009, Carina Vente, 53-57.
12. Wiernicka A., Alergia pokarmowa – aktualny stan wiedzy, PEDIATRIA po Dyplomie, czerwiec 2016, 21-28.
13. Kaczmarski M., Diagnostyka alergii i nietolerancji pokarmowej u dzieci, Alergia Astma Immunologia 2000, 5(2), 77-81.
14. Wąsowska-Królikowska K., Krogulska A., Alergia przewodu pokarmowego u dzieci, przebieg kliniczny, diagnostyka, leczenie, Aktualności Medyczne 2008, Vol 1, No 1.
15. Zawadzka-Krajewska A., Alergologia, rozdz. ABC chorób wieku dziecięcego pod red. Rokicka-Milewska R., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011 .
16. Boznański A., Łątkowska A., Rola białek mleka krowiego w wyzwalaniu niepożądanych reakcji pokarmowych u dzieci, Alergia 2001, 4/7, s. 200.
17. Vandenplas Y., Brueton M., Dupont Ch., Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants, Arch Dis Child 2007;92:902–908.
18. Wąsowska-Królikowska K., Toporowska-Kowalska E., Co nowego w diagnostyce i terapii chorób wieku rozwojowego?, Przew Lek 2008; 1: 184-189.
19. Czaja-Bulsa G., Brodzińska B., Marasz A., Musiał B., Nadwrażliwość na pokarm - dolegliwości po spożyciu pokarmów to nie tylko alergia pokarmowa, Standardy medyczne/Pediatrics 2011, T. 8, 409–416 .
20. Kaczmarski M., Zasady ustalania diet eliminacyjnych w przypadkach alergii i nietolerancji pokarmowych u dzieci, (dostęp online: http://www.autyzm.wroclaw.pl/images/art_img/zasady_ustalania_diet_eliminacyjnych_w_przypadkach_alergii_i_nietolerancji_pokarmowych_kaczmarek_semeniuk_maciorkowska.pdf (sierpień 2017)).
21. NICE guidelines, Food allergy in children and young people - Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings, February 2011.
22. Kupczyk K., Adamska I., Swincow G., Czerwionka-Szaflarska M., Ocena przydatności doustnej próby prowokacji metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (DBPCFC) dla wykazania tolerancji pokarmowej na białka mleka krowiego – doniesienie wstępne, Postępy Dermatologii i Alergologii XXVII; 2010/4.
23. Popińska K., Stolarczyk A., Socha J., Alergia pokarmowa u dzieci – profilaktyka i leczenie, Przew Lek 2002, 5, 7, 78-82.
24. Mowszet K., Podstawowe zasady diagnostyki i leczenia alergii pokarmowej u dzieci, Nowa PEDIATRIA 3/2002, s. 122-127.

25. Kaczmarek M., Maciorkowska E., Semeniuk J., et al.: Dieta eliminacyjna w alergii pokarmowej, *Przegląd Alergologiczny* 2004, 1: 30-34.
26. Zielińska I., Leczenie dietetyczne w chorobach alergicznych, *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żywnie Dziecka* 2010, 12, 2, 126-129.
27. Czerwionka-Szaflarska M., Adamska I., Kupczyk K., Wyprysk atopowy jako jeden z objawów alergii pokarmowej u dzieci, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010, tom 4, nr 3, 181–188.
28. Gliński W., Kruszewski J., Silny W., Kurzawa R., Czarnecka-Operacz M., Baran E., Szepietowski J., Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry, *Przewodnik Lekarza*, 28-49.
29. Host A., Andrae S., Charkin C. i wsp., Allergy testing in children why, who and how?, *Allergy* 2003; 58: 559–569.
30. Isolauri E., Tahvanainen A., Peltola T., Arvola T., Breast-feeding of allergic infants, *J. Pediatr* 1999; 134: 27–32.
31. Adamska I., Świątek K., Czerwionka-Szaflarska M. Spożycie wapnia u dzieci z nadwrażliwością na białka mleka krowiego leczonych dietą eliminacyjną, *Pediatr. Współcz.* 2006; 8(1): 7–11.
32. Agostoni C., Axelsson I., Goulet O., Koletzko B., Michaelsen KF., Puntis J., Rieu D., Rigo J., Shamir R., Szajewska H., Turck D. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 352–361.
33. Kaczmarek M., Wasilewska J., Lasota M. Hypersensitivity to hydrolyzed cow's milk protein formula in infants and young children with atopic eczema/ dermatitis syndrome with cow's milk protein allergy, *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 2005; 50: 274–278.
34. Caffarelli C., Plebani A., Poiesi C., Petroccione T., Spattini A., Cavagni G. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy, *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 74–79.
35. Socha J., Socha P. Zastosowanie probiotyków i prebiotyków w leczeniu i profilaktyce chorób u dzieci, *Klin. Pediatr.* 2004; 12: 321 323.
36. Prebiotyki w profilaktyce alergii? Aktualne (2016) wytyczne World Allergy Organization i McMaster University (GLAD-P), 17.10.2016, prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska, SPECJALNIE dla Medycyny Praktycznej – Pediatrii, (dostęp online: <http://www.mp.pl/pediatria/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/146922,prebiotyki-w-profilaktyce-alergii-aktualne-2016-wytyczne> (sierpień 2017)).
37. Czas na probiotyki w profilaktyce alergii?, 02.11.2015, prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska, SPECJALNIE dla Medycyny Praktycznej – Pediatrii, (dostęp online: <http://www.mp.pl/pediatria/artykuly-wytyczne/wytyczne/123369,czas-na-probiotyki-w-profilaktyce-alergii> (sierpień 2017)).
38. Cukrowska B., Probiotyki w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych - przegląd piśmiennictwa, *Standardy Medyczne/Pediatria* 2013, T. 11, XX-XX.
39. Bezirtzoglou E., The intestinal microflora during the first weeks of life, *Anaerobe* 1997; 3: 173–177.
40. Górska S., Jarzab A., Gamian A., Bakterie probiotyczne w przewodzie pokarmowym człowieka jako czynnik stymulujący układ odpornościowy, *Postepy Hig Med Dosw* 2009; 63: 653-667.
41. Deguchi Y., Morishita T., Mutai M., Comparative studies on synthesis of water-soluble vitamins among human species of bifidobacteria, *Agric. Biol. Chem.* 1985; 49: 13-19.
42. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V., Sokol H., Doré J., Corthier G., Furet J.P., The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age, *BMC Microbiol.* 2009; 9: 123.
43. Kunz C., Rudloff S., Biological functions of oligosaccharides in human milk, *Acta Pediatr.* 1993; 82: 903-912.
44. Newburg D.S., Oligosaccharides in human milk and bacterial colonisation, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30 (Suppl. 2): S8-S17.
45. Thurl S., Muller-Werner B., Sawatzki G., Quantification of individual oligosaccharide compounds from human milk using high-pH anion-exchange chromatography, *Anal. Biochem.* 1996; 235: 202-206.
46. Dylus E., Buda B., Górska-Frączek S., Brzozowska E., Gamian A., Białka powierzchniowe bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, *Postepy Hig Med Dosw* (online), 2013; 67: 402-412.
47. Björkstén B., Sepp E., Julge K., Voor T., Mikelsaar M., Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 516–520.
48. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri F., Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8: 293–296.
49. Tokarz-Deptuła B., Śliwa-Dominiak J., Adamiak M., Deptuła W., Probiotyki a wybrane schorzenia u ludzi, *POST. MIKROBIOL.*, 2015, 54, 2, 133–140.
50. Isolauri E., Rautava S., Salminen S., Probiotics in the development and treatment of allergic disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:747-762.

51. Boyle R.J., Bath-Hextall F.J., Leonardi-Bee J. i wsp., Probiotics for treating eczema, *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006135.
52. Lodinová-Zádníková R., Prokesová L., Kocourková I. i wsp., Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*, *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:201-206.
53. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello- Garcia C. i wsp., World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): Probiotics, *World Allergy Organization Journal*, 2015; 8: 4.
54. Kaila M., Isolauri E., Soppi E., Virtanen E., Laine S., Arvilommi H., Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain, *Pediatr. Res.*, 1992; 32: 141–144.
55. Cukrowska B., Probiotyki w profilaktyce i leczeniu alergii, *Klinika Ped.* 2007;1:70-75.
56. Kitajima H., Sumida Y., Tanaka R., Yuki N., Takayama H., Fujimura M., Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial, *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1997; 76: F101-F107.
57. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Hypoallergenic Infant Formulas, *Pediatrics* 2000;106;346.
58. Boyce J.A. et al, Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel, *J Allergy Clin Immunol* 2010, vol. 126, nr 6.
59. ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M., Goulet O., Kolacek S., Koletzko B., Fleischer Michaelson K., Moreno L., Puntis J., Rigo J., Shamir R., Szajewska H., Turck D., van Goudoever J., Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008, 46:99–110.
60. Zawadzka-Krajewska A., Preparaty mleko zastępcze stosowane w leczeniu alergii pokarmowej u niemowląt, *Alergia*, 2/2006; 31-33.
61. Fiocchi A. et al., World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines, *World Allergy Organization Journal*, April 2010, 57-161.
62. Iwańczak F., Diety eliminacyjne w leczeniu alergii pokarmowej u niemowląt, *Nowa Pediatría* 3/2002, 119-121.
63. Dzieniszewski J., 12.6. Biegunka ostra i przewlekła, 232.
64. Interna Szczeklika, *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2015, 866-868, 1205-1209, [wersja papierowa].
65. Gutkowski K., Hartleb M., Biegunka – algorytmy diagnostyczne i zasady leczenia, *Medycyna po Dyplomie*, 2012, 09, (dostęp online: <https://podyplomie.pl/medycyna/10617,biegunka-algorytmy-diagnostyczne-i-zasady-leczenia?page=3> (wrzesień 2017))
66. Biegunka – Objawy. Podręcznik Interna. (dostęp online: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.l.1.2>. (wrzesień 2017)).
67. Ravikumara M., Investigation of chronic diarrhoea, 23.04.2009, *Paediatrics and Child Health*, 2008; 18: 441–447, tłumaczyła dr med. Barbara Krobicka, Postępowanie diagnostyczne w przewlekłej biegunce, *medycyna praktyczna* (dostęp online: <http://www.mp.pl/artykuly/44154,postepowanie-diagnostyczne-wprzewleklej-biegunce> (sierpień 2017)).
68. Etykieta środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego *Bebilon Pepti 1 Syneo* – materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
69. Etykieta środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego *Bebilon Pepti 2 Syneo* – materiały udostępnione przez Zleceniodawcę
70. Sicherer S.H., Sampson H.A., Food allergy, *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S116-25.
71. Apel prof. zw. dr hab. n. med. M. Kaczmarek Kierownika Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, 2011.
72. ECAP. Wyniki – streszczenie. Komunikat. (dostęp online: http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf (wrzesień 2017)).
73. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(Suppl 2):1–68.
74. Sicherer S.H., Sampson H.A., 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 470–475.
75. Kludkowska J., Nowicki R., Wpływ atopowego zapalenia skóry na jakość życia pacjentów i ich rodzin, *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18(1);21-24.
76. Novembre E., Vierucci A., Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood, *Allergy* 2001; 56: 105–108.
77. Final Report - EUROPREVALL (The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe) 2009.
78. Worm M., Ehlers I., Sterry W., Zuberbier T. Clinical relevance of food additives adult patients with atopic dermatitis, *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 407–414.

79. Krogulska A., Wąsowska-Królikowska K., Dynowski J., Przydatność atopowych testów płatkowych z alergenami pokarmowymi w diagnostyce alergii pokarmowej u dzieci z atopowym zapaleniem skóry, *Przegl. Pediatr.* 2007; 37: 245–249.
80. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129).
81. 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.).
82. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia. Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225.
83. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381.
84. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), <http://www.aotm.gov.pl>
85. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>
86. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), <http://www.cadth.ca/>
87. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), <http://www.nice.org.uk/>
88. SMC (Scottish Medicines Consortium), <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
89. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group), <http://www.awmsg.org/>
90. HAS (Haute Autorité de Santé), <http://www.has-sante.fr>
91. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), <https://www.iqwig.de/>
92. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care), <http://www.sbu.se/en/>
93. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
94. Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) (Polska) <http://www.bil.aptek.pl>
95. PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) (Nowa Zelandia) <http://pharmac.govt.nz/>
96. PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) (Australia) <http://www.pbs.gov.au/>
97. TLV (Dental and Pharmaceutical Benefits Board) (Szwecja) <http://www.tlv.se>
98. DMA (Danish Medicines Agency) (Dania) <http://laegemiddelstyrelsen.dk/>
99. CVZ (College voor Zorgverzekeringen) (Holandia) <http://www.medicijnkosten.nl/>
100. AIF (Agenzia Italiana del Farmacia) (Włochy) <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
101. MSPS (Ministerio de Sanidad y Política Social) (Hiszpania) <http://www.msssi.gob.es/>
102. MPD (Medical Product Database) (Kela; Finlandia) <http://www.kela.fi/web/en>
103. ODD (Open Drug Database) (niemiecka część Szwajcarii) <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
104. HC (Health Canada) (Kanada) www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php
105. Główny Inspektorat Sanitarny (dostęp online: <http://gis.gov.pl/zywnosc/suplementy-diety-zywnosc-wzbogacana-i-specjalnego-przeznaczenia/wymagania-szczegolowe/72-zywnosci-specjalnego-przeznaczenia> maj 2017).
106. Główny Inspektor Sanitarny, Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) Nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących codzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające dyrektywę Rady 92/52 EWG, dyrektywy Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009 (dostęp online: http://gis.gov.pl/images/bz/prawo/2013-609_pl_dietetyczne.pdf (maj 2017)).
107. [REDACTED]
108. Kaczmarski M., Cudowska B., Bandzul K., Witkowska T., Parfieniuk W., Częstość występowania nadwrażliwości pokarmowej u niemowląt w regionie pñ.-wsch. Polski, *Nowa Pediatria* (część I), Materiały Kongresowe, 1999, 4, 14:26-28.
109. SCORAD, nośnik papierowy, arkusz. (dostęp online: <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/pl/dla-profesjonalistow-sektora-zdrowia/scorad-po-scorad/scorad> (listopad 2017)).
110. [No authoes listed], Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186(1):23-31.
111. Kaczmarski M., Korotkiewicz-Kaczmarska E., Alergia i nietolerancja pokarmowa. Mleko i inne pokarmy, Kraków 2013: 151-153.

112. Kaczmarek M., Maciorkowska E., Jastrzębska J. Alergia i nietolerancja pokarmowa u dzieci. Rola diety eliminacyjnej, *Alergia Astma Immunologia* 1996, 1: 7-11.
113. Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D., Pieluszkowe zapalenie skóry (dostęp online: <https://pediatria.mp.pl/choroby/skora/61801,pieluszkowe-zapalenie-skory> (listopad 2017)).
114. Jaworek A.K., Jaworek M., Wojas-Pelc A., Pieluszkowe zapalenie skóry jako problem dermatologiczny i pediatryczny. Część 1. Pierwotne pieluszkowe zapalenie skóry, *Standardy Medyczne/Pediatria* 2009, 6:566-570.
115. Wilmont A., Doboszyńska A., Pieluszkowe zapalenie skóry u dzieci, *Pediatr Med. Rodz* 2012, 8(3): 272-274.
116. Host A., Halken S., Jacobsen H.P. i wsp., The natural course of cows milk allergy/intolerance, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, S490.
117. Host A., Jacobsen H.P., Halken S., Holmenlund D., The natural history of cows milk protein allergy/intolerance, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1995, 49, supl.1, S13-S18.
118. Sprawozdanie z Food Allergy Training Course; 8-11 kwietnia 2006, Hindsgavl Castle, Middelfart, Dania.
119. Kaczmarek M., Wasilewska J., Jarocka-Cyrta E. et al., Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży, *Post Dermatol Alergol* 2011; XXVIII (supl. 2): s75–s116.
120. Caffarelli C., Baldi F., Bendandi B., Calzone L., Marani M., Pasquinelli P., Cow's milk protein allergy in children: a practical guide, *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:5.
121. Kemp A.S., Hill D.J., Allen K.J., et al., Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion 2008; 188: 109–112.
122. Wróblewska B., Wielka ósemka alergenów pokarmowych, *Alergia*, 2002, 4:15.
123. Pawliczak R., PRACTALL – nowe zalecenia w leczeniu astmy u dzieci, *Pediatr Med Rodz* 2009, 5 (3), p. 174-177.
124. Grzelewska-Rzymowska I., Górski P., Astma według raportu GINA 2014, *Pediatr Med Rodz* 2015, 11 (1), p. 10–29.
125. GINA 2017.
126. Bręborowicz A., Adamczak K., Rozpoznanie astmy oskrzelowej u niemowląt i małych dzieci, *Przegląd Alergologiczny* 2004, 1, 36-41.
127. Diagnostyka i leczenie astmy u dzieci w wieku przedszkolnym. Stanowisko Canadian Thoracic Society oraz Canadian Paediatric Society.
128. Kaczmarek M., Korotkiewicz-Kaczmarek E., Bobrus-Chociej A., Aspekty epidemiologiczne, kliniczne i społeczne alergii pokarmowej. Część III. Aspekty społeczne alergii pokarmowej, *Przegląd pediatryczny* 2009, 39(2): 139-142.
129. Protasiewicz M., Iwaniak A., Alergie pokarmowe i alergeny żywności, *Bromat. Chem. Toksykol* 2014, XLVII (2): 237-242.
130. Marklund B., Ahlstedt S., Nordstrom G., Health related quality of life in food hypersensitive schoolchildren and their families: parent's perception, *Health Qual. Life Outcomes* 2006, 10, 48 -60.
131. Kesley K., Psychological aspects of food allergy, *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2003, 3(1), 41 -46.
132. [REDACTED]
133. WAO White Book on Allergy, Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F. (eds). 2011 World Allergy Organization.
134. Young E., Stoneham M.D., Petrukevitch A., Barton J., Rona R., A population study of food intolerance, *Lancet* 1994, 343, 1127-30.
135. <https://www.nutramigen.net/pl-nu/articles/nutramigen/produkty-w-alergii>
136. <https://www.bebiprogram.pl/produkty>
137. Małaczyńska T., Leczenie dietetyczne dzieci z alergią na białka mleka krowiego, *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (1): 24-34.
138. Pawłowicz M. B., Cudowska B., Lebensztejn D. M., Preparaty mleka modyfikowanego i mlekozastępcze w żywieniu dzieci, *Standardy Medyczne/Pediatria* 2015, T. 12, 551-558.
139. Żywnienie niemowląt i małych dzieci. Zasady postępowania w żywieniu zbiorowym pod red. Weker H. i Barańskiej M., Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, grudzień 2014.
140. Bartuzi Z., Kaczmarek M., Czerwionka-Szaflarska M., Małaczyńska T., Aneta Krogulska A., The diagnosis and management of food allergies. Position paper of the Food Allergy Section the Polish Society of Allergology, *Adv Dermatol Allergol* 2017; XXXIV (5): 391–404.
141. ROZPORZĄDZENIE DELEGOWANE KOMISJI (UE) 2016/128 z dnia 25 września 2015 r. uzupełniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 w odniesieniu do szczegółowych wymogów dotyczących składu żywności specjalnego przeznaczenia medycznego oraz informacji na jej temat, *Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej*, 2.2.2016.

142. Bollinger M.E., Dahlquist L.M., Mudd K., Sonntag C., Dillinger L., McKenna K., The impact of food allergy on the daily activities of children and their families, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2006 Mar;96(3):415-21.
143. LeBovidge J.S., Stone K.D., Twarog F.J., Raisalís S.W., Kalish L.A., Bailey E.P., Schneider L.C., Development of a preliminary questionnaire to assess parental response to children's food allergies, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2006 Mar;96(3):472-7.
144. Kaczmarski M., Żur E., Kondej-Muszyńska K., Therapeutic and nutritional applications of amino acid-based elemental formulas in children with food allergies: a preliminary report, *Post Dermatol Alergol* 2012; XXIX (2); 86-93.
145. Wysocka-Mincewicz M., Zapobieganie alergii u dzieci z rodzin z dodatnim wywiadem atopowym, *Nowa Pediatria*. 1428-1848. R. 7, nr 2 (2003), s. 123-127.
146. Kaczmarski M., Korotkiewicz-Kaczmarska E., Kawnik K., Bobrus-Chociej A., Nadwrażliwość pokarmowa u dzieci i młodzieży, *Pediatrics* 2009; 6; 10-17.
147. Bąk-Romaniszyn L. [red.]. *Choroby społeczne i cywilizacyjne-wybrane zagadnienia*. Łódź 2013. [Rozdział 5. Alergia pokarmowa. Szałowska D., Bąk -Romaniszyn L.].
148. Bartuzi Z., *Kliniczne zespoły alergii pokarmowej. Alergia, choroby alergiczne, astma*, pod red. Andrzeja M. Fala, Tom II, *Medycyna Praktyczna*, Kraków, 2011, 395-413.
149. Kaczmarski M, Korotkiewicz-Kaczmarska E, Kawnik K, Bobrus-Chociej A. Nadwrażliwość pokarmowa u dzieci i młodzieży. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2009; 6; 10-17.
150. Kłak A, Samoliński B. Jakość życia dzieci chorych na alergię. *Alergoprofil* 2012, Vol. 8, Nr 3, 10-15.
151. Spuijbroek A et al. Health-related quality of life in preschool children in five health conditions. *Qual Life Res*, 2011, 20:779–786.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych [5].....	7
Tabela 2. Prawdopodobieństwo pojawienia się alergii pokarmowej u niemowląt [14], [23]	10
Tabela 3. Diagnostyka alergii pokarmowej [7].....	15
Tabela 4. Rodzaje biegunek [64], [65].....	25
Tabela 5. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [68], [69]	32
Tabela 6. Skład środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 1 Syneo [68], [69]	34
Tabela 7. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania interwencji ocenianej (data wyszukiwania: 21.12.2017 roku - 25.01.2018r).....	36
Tabela 8. Dane na temat decyzji refundacyjnych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 21.12.2017 roku (aktualizacja 25.01.2018r)	37
Tabela 9 Zestawienie informacji na temat interwencji alternatywnej – preparaty Bebilon pepti DHA i Nutramigon LGG [136], [135]	40
Tabela 10. Podsumowanie wyboru komparatora	41
Tabela 11. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS.....	45
Tabela 12. Tabela żywienia – o ile lekarz nie zaleci inaczej	57
Tabela 13. Tabela żywienia – o ile lekarz nie zaleci inaczej	57

10. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat podziału nadwrażliwości pokarmowej [5]	8
Rysunek 2. Niepożądane reakcje organizmu po spożyciu pokarmu [7]	9

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Wskaźnik SCORAD

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION		
Last Name <input style="width: 80%;" type="text"/>		PHYSICIAN		
First Name <input style="width: 80%;" type="text"/>		Topical Steroid used: Potency (brand name) <input style="width: 80%;" type="text"/> Amount / Month <input style="width: 20%;" type="text"/> (6) Number of flares / Month <input style="width: 20%;" type="text"/>		
Date of Birth: <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> DD/MM/YY				
Date of Visit: <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/>				

45 (8.5)
45 18 45
9 9

45 (8.5)
45 18 45
(6) 9 9 (6)

Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved <input style="width: 80%;" type="text"/>	
B: INTENSITY <input style="width: 80%;" type="text"/>	C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS <input style="width: 80%;" type="text"/>

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema	<input style="width: 50%;" type="text"/>	INTENSITY: (TB)IS (average representative area) 0+ absence 1+ mild 2+ moderate 3+ severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas
Edema/Papulation	<input style="width: 50%;" type="text"/>	
Oozing/crust	<input style="width: 50%;" type="text"/>	
Excoriation	<input style="width: 50%;" type="text"/>	
Lichenification	<input style="width: 50%;" type="text"/>	
Dryness \neq	<input style="width: 50%;" type="text"/>	

SCORAD A/5+7B/2+C

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)	PRURITUS (0 to 10) <input style="width: 50%;" type="text"/>	SLEEP LOSS (0 to 10) <input style="width: 50%;" type="text"/>
--	---	---

TREATMENT:
REMARKS:

11.2. Dawkowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo

Tabela 12. Tabela żywienia – o ile lekarz nie zaleci inaczej

Wiek niemowlęcia	Ilość porcji na dobę	Woda (ml) na 1 porcję	Liczba płaskich miarek na 1 porcję	Średnia objętość porcji (ml)
0-2 tygodnie	6	90	3	100
2-4 tygodnie	5-6	120	4	130
4-8 tygodni	5	150	5	170
8-16 tygodni	4-5	180	6	200
4-6 miesięcy	4	210	7	230

Standardowy roztwór: 100 ml gotowego do spożycia produktu =
90 ml wody + 3 płaskie miarki produktu = 280 kJ (67 kcal).
1 płaska miarka = 4,6 g proszku

11.3. Dawkowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 2 Syneo

Tabela 13. Tabela żywienia – o ile lekarz nie zaleci inaczej

Wiek dziecka	Ilość porcji na dobę	Woda (ml) na 1 porcję	Liczba płaskich miarek na 1 porcję	średnia objętość porcji (ml)
6-12 miesięcy	2-3	210	7	230
powyżej 1. roku życia	2	210	7	230
powyżej 2. roku życia	2	210	7	230

Standardowy roztwór: 100 ml gotowego do spożycia produktu =
90 ml wody + 3 płaskie miarki produktu = 285 kJ (68 kcal).
1 płaska miarka = 4,8 g proszku