



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (NEC)  
u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g  
z wykorzystaniem żywności specjalnego  
przeznaczenia medycznego – trójszczepowego produktu  
probiotycznego, spełniającego kryteria  
rekomendacji ESPGHAN**

Ocena zasadności zakwalifikowania jako świadczenie  
gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego

Raport analityczny

Nr: WS.420.7.2024

Data ukończenia: 26.06.2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nazwa wnioskodawcy).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Neobiomics .

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe. **Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja, AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AAP</b>	<i>The American Academy of Pediatrics</i> (Amerykańska Akademia Pediatriczna)
<b>AGA</b>	<i>The American Gastroenterological Association</i> (Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne)
<b>Cez</b>	Centrum e-Zdrowia
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CFU</b>	Jednostka tworząca kolonię (ang. <i>colony-forming unit</i> )
<b>CPS</b>	<i>Canadian Paediatric Society</i> (Kanadyjskie Towarzystwo Pediatriczne)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>DHBM</b>	Karmienie mlekiem od dawczyni (ang. <i>Donor Human Breast Milk</i> )
<b>EBM</b>	Karmienie mlekiem matki (ang. <i>Expressed Breast Milk</i> )
<b>ELBW</b>	Ekstremalnie niska masa urodzeniowa (ang. <i>extremely low birth weight</i> )
<b>EN</b>	Dojelitowe żywienie (ang. <i>enteral feeding</i> )
<b>ESPGHAN</b>	<i>The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i> (Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia Dzieci)
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> (Agencja Żywności i Leków)
<b>GMP</b>	Dobra praktyka produkcyjna (ang. <i>Good Manufacturing Practises</i> )
<b>GRADE</b>	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (Klasyfikacja Ocen Zaleceń, Rozwoju oraz Ewaluacji)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>i.s.</b>	Istotność statystyczna
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>ICD-9</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>KŚOZ</b>	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NDI</b>	Zaburzenia neurorozwojowe (ang. <i>neurodevelopmental impairment</i> )
<b>NEC</b>	Martwicze zapalenie jelit (ang. <i>necrotizing enterocolitis</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> (Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej)
<b>p.k.</b>	Punkt końcowy
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neonatologiczne
<b>PTŻKD</b>	Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci
<b>PTŻPDIM</b>	Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu
<b>QALY</b>	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>Rozporządzenie MZ AOS</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 lipca 2013 r. (z póź. zm.) w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.
<b>Rozporządzenie MZ LSZ</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. (z póź. zm.) w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
<b>Rozporządzenie MZ LSz</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>t.c.</b>	Tydzień ciąży
<b>TNS</b>	<i>Turkish Neonatal Society</i> (Tureckie Towarzystwo Neonatologiczne)
<b>VLBW</b>	Bardzo niska masa urodzeniowa (ang. <i>Very Low Birth Weight</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WTP</b>	Próg użyteczności kosztowej (ang. <i>willingness to pay</i> )
<b>Zarządzenie Prezesa NFZ SZP</b>	Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
<b>Zarządzenie NFZ AOS</b>	Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. (z póź. zm.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
<b>Zarządzenie NFZ LSZ</b>	Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
<b>ż.s.p.m</b>	Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Streszczenie raportu</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Problem decyzyjny</b> .....	<b>14</b>
4.1. Problem zdrowotny .....	14
4.2. Populacja docelowa .....	15
4.3. Opis ocenianej technologii medycznej .....	16
4.3.1. Opis świadczenia na podstawie KŚOZ .....	16
4.3.1. Produkty probiotyczne trójszczepowe .....	17
4.3.2. Produkty probiotyczne jednoszczepowe .....	18
4.3.3. Analiza aktów prawnych.....	19
4.3.4. Uwagi do opisu świadczenia w KŚOZ.....	21
4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
4.5. Opinie ekspertów klinicznych.....	27
4.6. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem .....	29
4.7. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych .....	29
<b>5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa</b> .....	<b>31</b>
5.1. Metodyka .....	31
5.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	32
5.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
5.4. Podsumowanie .....	44
5.5. Ograniczenia.....	45
5.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	46
<b>6. Przegląd analiz ekonomicznych</b> .....	<b>47</b>
6.1. Opis metodyki .....	47
6.2. Opis włączonych analiz oraz wyniki .....	47
6.3. Podsumowanie .....	48
<b>7. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach</b> .....	<b>49</b>
7.1. Przegląd odnalezionych informacji .....	50
7.2. Podsumowanie .....	54
<b>8. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego</b> .....	<b>55</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych .....	55
8.2. Opinia Prezesa NFZ .....	57
8.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia .....	58
8.3.1. Oszacowanie wg KŚOZ .....	58
8.3.2. Oszacowanie własne Agencji.....	59

8.3.2.1.	Metodyka .....	59
8.3.2.2.	Wyniki .....	61
8.3.2.3.	Ograniczenia .....	62
8.3.2.4.	Podsumowanie .....	62
<b>9.</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>63</b>
<b>10.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>65</b>
<b>11.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>66</b>
	Załącznik 1. Treść opinii eksperckich .....	66
	Załącznik 2. Strategie wyszukiwania badań .....	73
	Załącznik 3. Diagram selekcji badań .....	76

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

**zlecenie Ministra Zdrowia z 6 maja 2024 r. DLG.742.71.2023.MGL**

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

**Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (NEC) u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g z wykorzystaniem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN.**

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenie gwarantowane, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)**
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego**
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca: Minister Zdrowia na podstawie wniosku Prezesa Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

**Nie dotyczy**

## 2. Streszczenie raportu

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego raportu jest ocena zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej pn.: „*Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (ang. necrotising enterocolitis, dalej NEC) u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g z wykorzystaniem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN*”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego (LSz).

Według Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), dołączonej do zlecenia Ministra Zdrowia (MZ) spodziewanym efektem wprowadzenia przedmiotowego świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych będzie: (1) zmniejszenie liczby dzieci zapadających na NEC, (2) zmniejszenie liczby zgonów dzieci z powodu NEC, (3) potencjalne zmniejszenie wydatków płatnika publicznego w zakresie LSz.

Oceniane świadczenie nie było dotąd przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Martwicze zapalenie jelit jest chorobą związaną z niedojrzałością funkcjonalną i strukturalną jelit, czemu towarzyszy zaburzenie kolonizacji przewodu pokarmowego. Wieloczynnikowa etiologia i patogeneza NEC nie jest dokładnie poznana. Konsekwencją przebytego NEC może być zarówno nieprawidłowy wzrost organizmu noworodka oraz jego nieprawidłowy rozwój neurologiczny.

Rozpoznanie NEC dokonuje się na podstawie zaobserwowanych objawów przedmiotowych, wyników badań radiograficznych i wyników badań laboratoryjnych. W praktyce klinicznej przeprowadza się również posiewy z krwi, kału lub płynu otrzewnowego. Stadia NEC wg. skali Bella obejmują: I (podejrzanie choroby), II (potwierdzona choroba), III (zaawansowana choroba).

Ponad 90% przypadków NEC występuje u wcześniaków urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży (t.c.). Częstość występowania NEC u wcześniaków z masą urodzeniową <1000 g i <1500 g sięga 10%. Z kolei prawdopodobieństwo rozwoju NEC u wcześniaków z masą urodzeniową <1500 g leczonych w OIOM-ie i będących w ciężkim stanie klinicznym wynosi 70%. Śmiertelność wcześniaków z powodu NEC wynosi 19-35% w zależności od źródła danych.

### Populacja docelowa

Dzieci urodzone przedwcześnie ( wcześniaki) zgodnie z definicją WHO to noworodki o masie urodzeniowej poniżej 2500 g. Podział wcześniactwa ze względu na masę wyróżnia noworodki z: (1) ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała (ang. *extremely low birth weight*, ELBW) <1000 g, (2) bardzo małą urodzeniową masą ciała (ang. *very low birth weight*, VLBW) <1500 g, (3) noworodki z małą urodzeniową masą ciała (ang. *low birth weight*, LBW) <2500 g. Drugim kryterium definiującym populację noworodków urodzonych przedwcześnie, tj. przed ukończeniem 37 t.c., jest faktyczny czas trwania ciąży.

Dane GUS dotyczące okresu trwania ciąży oraz masy urodzeniowej z 2023 r. wskazują, iż liczba noworodków z masą poniżej 1500 g z okresem ciąży zbliżonym do fizjologicznego czasu jej trwania (41 - 37 t.c.) stanowi <1% wszystkich urodzeń żywych noworodków (włączając w to wcześniaki do 36 t.c.). Przyjęto, zatem że noworodki o masie do 1500 g będą również wcześniakami.

W KŚOZ zaproponowano kody ICD-10, stanowiące kryteria kwalifikacji do udzielenia świadczenia opieki zdrowotnej wcześniakom z masą urodzeniową poniżej 1500 g, dotyczące: (a) opóźnionego wzrostu płodu (P05.0, P05.1, P05.9), (b) zaburzeń związanych z krótkim czasem trwania ciąży i niską masą urodzeniową (P07.0, P07.1, P07.2, P07.3).

### Oceniana technologia medyczna

Wnioskowana technologia medyczna, zgodnie ze zleceniem MZ, obejmuje żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, trójszczepowy produkt probiotyczny, spełniający kryteria rekomendacji ESPGHAN (Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia Dzieci). W KŚOZ wskazano, iż przedmiotem wniosku o zakwalifikowanie świadczenia jest produkt ProPremis

zawierający kombinację trzech szczepów bakterii: *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* BB-12 i *Streptococcus thermophilus* TH-4.

Probiotyk ten, zgodnie z kartą informacyjną produktu, jest **suplementem diety** (ang. *food supplement*). Według statusu rejestracji produktu na podstawie *Rejestru produktów objętych powiadomieniem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu GIS (e-Sanepid)* **ProPrems nie spełnia definicji lub wymagań dla proponowanej przez podmiot odpowiedzialny kwalifikacji jako ż.s.p.m.** ProPrems jest aktualnie jedynym produktem trójszczepowym spełniającym kryteria rekomendacji ESPGHAN dostępnym w Polsce.

### Tło prawno-organizacyjne

Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego zgodnie z ustawą o bezpieczeństwie żywienia i żywności to środki spożywcze, które ze względu na specjalny skład lub sposób przygotowania wyraźnie różnią się od środków spożywczych powszechnie spożywanych i są wprowadzane do obrotu z przeznaczeniem do zaspokajania szczególnych potrzeb żywieniowych.

Z kolei suplement diety, zgodnie z ww. ustawą, definiowany jest jako środek spożywczy, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego. Zgodnie z rozporządzeniem MZ w sprawie składu oraz oznakowania suplementów diety, wymagane jest odpowiednie oznakowanie suplementu diety oraz określenie substancji charakteryzujących produkt lub wskazanie charakteru tych substancji.

Rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego wskazuje, że świadczenia gwarantowane charakteryzowane są procedurami medycznymi i rozpoznaniem (w przypadku przedmiotowego świadczenia wcześniactwem, niską masą urodzeniową i zdefiniowanymi kodami ICD-10), a także obejmują badania diagnostyczne oraz leki lub wyroby medyczne, w zakresie niezbędnym do wykonania świadczeń gwarantowanych. Rzeczne rozporządzenie nie wskazuje suplementów diety jako składowej świadczeń gwarantowanych. Jednocześnie wskazano, że świadczenia gwarantowane są udzielane zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej.

### Aktualne postępowanie i stan finansowania technologii alternatywnych ze środków publicznych

Aktualne postępowanie w zapobieganiu NEC obejmuje karmienie mlekiem matki, karmienie mlekiem od dawczyni lub następujące technologie medyczne: (1) dojelitowe żywienie wyłącznie mlekiem matki, (2) dojelitowe żywienie mlekiem matki od dawczyni, (3) zastosowanie probiotyków o udowodnionej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie konkretnego szczepu lub kombinacji szczepów, (4) sterydy podane prenatalnie w sytuacji zagrażającego porodu przedwczesnego, (5) laktoferyny.

Obowiązujące rozporządzenie MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu LSz uwzględnia, m.in. procedurę medyczną 99.87. *Żywienie dojelitowe*, której finansowanie odbywa się w ramach produktów rozliczeniowych: (1) 5.53.01.0000001 *Żywienie dojelitowe mlekiem z banku mleka kobiecego lub odciągniętym mlekiem matki*, (2) 5.53.01.0000006 *Żywienie dojelitowe*, (3) 5.53.01.0000002 *Żywienie dojelitowe mlekiem modyfikowanym*, z katalogu produktów do sumowania do grup JGP: N21, N21A, N22, N22A, N23, N24, N25, PZN01, PZN02, PZN03, PZN04.

Probiotykoterapia w zapobieganiu NEC według zebranych opinii eksperckich jest aktualnie stosowana w wybranych ośrodkach w Polsce.

### Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono siedem wytycznych dotyczących stosowania probiotyków u wcześniaków i/lub noworodków z niską masą urodzeniową (ESPGHAN 2022, ESPGHAN 2020, AAP 2021, CPS 2022, AGA 2020, TNS 2021, WHO 2023).

Zastosowanie probiotyków może być korzystne w zapobieganiu NEC (CPS 2022, ESPGHAN 2022, TNS 2021, ESPGHAN 2020, WHO 2023) u noworodków:

- <37 tygodnia (CPS 2022, AGA 2020, TNS 2021),
- <32 tygodnia ciąży (ESPGHAN 2020, WHO 2023),
- noworodków z niską masą urodzeniową (CPS 2022, AGA 2020),
- o masie ciała > 1000 g (CPS 2022).



*American Academy of Pediatrics* wskazuje, że aktualne dowody naukowe nie potwierdzają rutynowego, powszechnego podawania probiotyków wcześniakom (szczególnie tym z masą urodzeniową <1000 g) (AAP 2021).

Zalecenia dotyczące zastosowania rodzajów szczepów probiotycznych są zróżnicowane. Część dokumentów nie wskazuje konkretnych szczepów (WHO 2023, CPS 2022, AAP 2021, TNS 2021). Szczepy i ich kombinacje wskazane w wytycznych jako rekomendowane warunkowo, to:

- *L rhamnosus* ATCC 53103 w dawce od  $1 \times 10^9$  CFU do  $6 \times 10^9$  CFU (ESPGHAN 2022, ESPGHAN 2020, AGA 2020),
- *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 i *Streptococcus thermophilus* TH-4 w dawce od 3,0 do  $3,5 \times 10^8$  CFU każdego szczepu (ESPGHAN 2022, ESPGHAN 2020),
- *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp. (*L rhamnosus* ATCC 53103 i *B longum* subsp *infantis*; lub *L casei* i *B breve*; lub *L rhamnosus*, *L acidophilus*, *L casei*, *B longum* subsp *infantis*, *B bifidum* i *B longum* subsp *longum*; lub *L acidophilus* i *B longum* subsp *infantis*; lub *L acidophilus* i *B bifidum*; lub *L rhamnosus* ATCC53103 i *B longum* Reuter ATCC BAA-999; lub *L acidophilus*, *B bifidum*, *B Animalis* subsp *lactis* i *B longum* subsp *longum*) (AGA 2020), lub
- *B Animalis* subsp *lactis* (w tym DSM 15954) (AGA 2020), lub
- *L reuteri* (DSM 17938 lub ATCC 55730) (AGA 2020), lub
- *L rhamnosus* (ATC A07FA lub LCR 35) (AGA 2020).

Panel ekspertów ESPGHAN warunkowo zaleca, aby rozważając zastosowanie probiotyków wybrać szczep lub kombinację szczepów o udowodnionej skuteczności i ustalonym profilu bezpieczeństwa, a nie rozważać podanie wielu szczepów z różnych rodzajów (ESPGHAN 2020).

Nie wskazuje się jednoznacznie optymalnego rozpoczęcia ani długości probiotykoterapii (ESPGHAN 2020, WHO 2023).

### Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano opinie od czterech ekspertów klinicznych (w tym Konsultanta Krajowego w dziedzinie neonatologii). Ekspersi uznają za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych ze względu na skuteczność w zmniejszaniu częstości występowania NEC, zapobieganiu przedwczesnemu zgonowi, zmniejszaniu ryzyka zmian martwiczo-zapalnych. Oceniono, iż zasadne jest stosowanie probiotyków u wszystkich wcześniaków z masą urodzeniową <1500 g oraz - według większości ekspertów - z rozpoznaniem ICD-10: P05.0, P05.1, P05.9, P07.0, P07.1, P07.2, P07.3. Jako szczególne kryteria kwalifikacji do probiotykoterapii wskazano: (1) wcześniaki leczone intensywnymi metodami i z nietolerancją żywienia, (2) wcześniaki eksponowane na następujące czynniki: (a) niedotlenienie, (b) uszkodzenie błony śluzowej jelit, (c) długotrwałą antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania. Podkreślono konieczność prowadzenia dalszych badań obejmujących grupę wcześniaków urodzonych przed 28. t.c. z m.c. <1000 g, w której ryzyko NEC i zgonu jest największe. Wskazano, że profilaktyczna probiotykoterapia NEC nie powinna być stosowana w przypadku bardzo ciężkiego stanu dziecka lub wystąpienia sepsy. Uzyskano niejednoznaczne opinie dotyczące uznania produktu ProPremis jako jedyne spełniającego kryteria ESPGHAN.

Wśród technologii alternatywnych wskazano: pokarm kobiecy i żywienie dojelitowe mlekiem matki lub mlekiem od dawczyni, probiotyki o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie (wskazano na stosowanie w wybranych ośrodkach w Polsce *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* ATC A07FA).

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono dwie publikacje: (1) Sharif 2023 (przegląd systematyczny z metaanalizą opartą na 57 RCT), (2) Chi 2021 (przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową opartą na 45 RCT). Ocenę jakości przeglądów systematycznych wykonano w skali AMSTAR 2. Jakość metodologiczną przeglądów oceniono odpowiednio na wysoką (Sharif 2023) i niską (Chi 2021).

Wyniki należy analizować mając na uwadze przynależność szczepów do poszczególnych grup bakterii, m.in.: (1) *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* – grupa *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.*; (2) *L rhamnosus GG* – grupa *Lactobacillus spp.*

Zastosowanie probiotykoterapii *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji:

- 1) wpłynęło istotnie statystycznie (i.s.) na zmniejszenie ryzyka występowania NEC o 64% (RR=0,36 [95% CI: 0,19; 0,68], p=0,002) (Sharif 2023);
- 2) nie wpłynęło istotnie statystycznie na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, ryzyko zakażenia inwazyjnego o późnym początku, czas pobytu w szpitalu, ryzyko wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych (Sharif 2023).

Nie uzyskano jednoznacznych wyników w zakresie wyższości skuteczności klinicznej trójszczepowego produktu probiotycznego *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* względem innych szczepów. W ramach przeglądu Agencji nie odnaleziono badań *head-to-head* porównujących ww. probiotyk z innymi probiotykami.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że zastosowanie probiotykoterapii *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* w porównaniu z 8 innymi grupami bakterii, w których interwencje stanowiły różne szczepy lub kombinacje szczepów probiotycznych, nie wpłynęło i.s. na ryzyko występowania NEC i ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (Chi 2021).

Na podstawie wyników badania Sharif 2023, w ramach porównania niedostosowanego (naiwnego<sup>3</sup>) wykazano, że zastosowanie probiotyków z grupy *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* może wykazywać:

- 1) wyższą skuteczność kliniczną w zmniejszaniu ryzyka występowania NEC względem probiotyków jednoszczepowych z grupy *Lactobacillus spp.* (RR=0,36 i.s. vs. RR=0,45 i.s.) oraz względem probiotyków z grupy *Bifidobacterium spp.* + *Lactobacillus spp.* (RR=0,36 i.s. vs. RR=0,64 i.s.);
- 2) wyższą skuteczność kliniczną w zapobieganiu zgonom z dowolnej przyczyny względem probiotyków z grupy *Lactobacillus spp.* (RR=0,84 i.s. vs. RR=0,91 i.s.), jednak niższą skuteczność kliniczną względem probiotyków z grupy *Bifidobacterium spp.* + *Lactobacillus spp.* (RR=0,84 i.s. vs. RR=0,64 i.s.)

Wyniki powyższej analizy należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze ograniczenia, szerzej omówione w treści raportu.

W 2023 roku FDA wydało komunikat bezpieczeństwa dotyczący stosowania probiotyków u wcześniaków, w związku z zarejestrowanym przypadkiem zgonu wcześniaka o masie urodzeniowej <1000 g, któremu podawano probiotyk EVIVO z olejem MCT (*Infant Health*).

### Przegląd analiz ekonomicznych

Do analizy włączono jedną analizę ekonomiczną (Craighead 2020), oceniającą efektywność kosztów zastosowania probiotyków w porównaniu do braku suplementacji probiotycznej w zapobieganiu NEC u niemowląt o bardzo niskiej masie urodzeniowej (VLBW).

Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) dla zastosowania profilaktycznej probiotykoterapii, względem braku suplementacji probiotycznej wyniósł 1 868 USD/QALY (7 600 PLN/QALY). Wyniki wskazują na uzyskane korzyści ekonomicznych z zastosowania profilaktycznej probiotykoterapii u VLBW - wartości ICUR znajdują się poniżej progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (przyjęty próg opłacalności w Polsce: 190 380 PLN/QALY).

<sup>3</sup> Porównanie naiwne polega na porównaniu oszacowań punktowych i zestawieniu wyników dla pojedynczych ramion z niezależnych badań tak jakby pochodziły z jednego badania. Metoda ta pozwala na wnioskowanie w ograniczonym zakresie, ponieważ ignoruje randomizowaną naturę badań, pominięcie mocy statystycznej oszacowań i wykluczenie wnioskowania na podstawie przedziałów ufności. [AOTMiT 2019]

### Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

Odnaleziono i włączono do analizy 4 dokumenty pochodzące z Anglii Wschodniej, Szkocji Zachodniej, Szwajcarii oraz Australii, w których przedstawione zostały informacje dotyczące profilaktyki NEC z zastosowaniem probiotyków.

Z informacji zawartych w odnalezionych dokumentach wynika, że w praktyce klinicznej w Anglii Wschodniej, Szkocji Zachodniej, Szwajcarii oraz Australii stosuje się probiotykoterapię w profilaktyce NEC u noworodków z grup ryzyka NEC.

W Anglii Wschodniej wskazuje się na możliwość wyboru probiotyku z trzech produktów zawierających zalecane kombinacje szczepów, w zależności od lokalnych preferencji (NHS 2022). W Szkocji Zachodniej (NHS 2020) oraz Australii (NMG 2020) dokumenty zalecają stosowanie konkretnego produktu probiotycznego. Protokół z wybranych placówek w Szwajcarii także wskazuje konkretny produkt. Zalecane do zastosowania szczepy probiotyczne (kombinacje szczepów), to:

- *B Infantis*, *B lactis*, *Str thermophilus* (Anglia Wschodnia, Szwajcaria),
- *L acidophilus*, *B bifidum*, *B Infantis* (Anglia Wschodnia, Szkocja Zachodnia),
- *B bifidum*, *L Acidophilus* (Anglia Wschodnia, Australia).

Nie odnaleziono jednoznacznych informacji, czy wskazane probiotyki są finansowane ze środków publicznych.

### Opinia Prezesa NFZ

Prezes NFZ w swoim stanowisku wskazał, że przedstawione w KŚOZ dane wskazują na istotną skuteczność produktu ProPrems u wcześniaków z niską masą urodzeniową zatem stosowanie profilaktycznej probiotykoterapii w tej populacji wydaje się uzasadnione.

Zastrzeżenia Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej (DSOZ) NFZ budzi sugerowany sposób finansowania produktu ProPrems poprzez umożliwienie jego odrębnego rozliczenia jako świadczenia z katalogu świadczeń do sumowania (Załącznik 1c do Zarządzenia SZP) w ramach LSz. W ocenie DSOZ podawanie ocenianego probiotyku w warunkach szpitalnych mogłoby podlegać rozliczeniu w ramach kosztów grup JGP dedykowanych do leczenia noworodków urodzonych przedwcześnie.

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Szacowana populacja docelowa probiotykoterapii będzie obejmowała 2 338 (2025 r.) i 2 313 (2026 r.).

Średnie koszty probiotykoterapii dla jednego pacjenta wyniosą:

- w przypadku stosowania probiotyku trójszczepowego ProPrems: ██████████
- w przypadku stosowania probiotyku jednoszczepowego: **36,00 PLN**.

Średnie całkowite koszty probiotykoterapii wyniosą (w zależności od czasu podawania probiotykoterapii 50 dni [22 dni vs. 70 dni]):

- w przypadku stosowania probiotyku trójszczepowego ProPrems: ██████████  
█████████ rocznie,
- w przypadku stosowania probiotyku jednoszczepowego: **ok. 84 tys. PLN** (ok. 37-117 tys. PLN) rocznie.

Dla porównania, obecnie średnie roczne koszty terapii pacjentów z NEC (rozpoznanie główne wg ICD-10: P77) wynoszą w Polsce (dane NFZ za 2023 r. z CeZ) ok. 5 mln PLN, a na pacjenta 84 tys. PLN.

Na wyniki szacowanych wydatków płatnika publicznego mają wpływ przede wszystkim długość stosowania probiotykoterapii (brak jednolitych standardów dotyczących czasu stosowania interwencji) oraz koszt probiotyku (wysoka cena produktu ProPrems w porównaniu do probiotyków jednoszczepowych, duża różnorodność produktów i cen na rynku, rekomendacje obejmujące różne szczepy).

## Posumowanie i kluczowe wnioski

1. Wnioskowana nazwa świadczenia „Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (NEC) u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g z wykorzystaniem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN” zobowiązuje do stosowania wyłącznie:
  - żywności specjalnego przeznaczenia medycznego – w tym przypadku produkt probiotyczny ProPrams (*B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4*) nie spełnia definicji wymagań dla klasyfikacji żywności specjalnego przeznaczenia medycznego. Zgodnie z Kartą Informacyjną Produktu oraz w Rejestrze GIS (e-Sanepid) ProPrams jest **suplementem diety**;
  - konkretnego trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN – z uwagi, iż produkt ProPrams jest aktualnie jedynym produktem, spełniającym wyżej wymienione kryteria wnioskowana nazwa świadczenia może wskazywać na jednego producenta i ograniczać konkurencyjność.
2. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że zastosowanie probiotyków może być korzystne w zapobieganiu NEC (6 dokumentów) u noworodków: urodzonych <37 t.c. lub 32 t.c. lub z niską masą urodzeniową lub >1000 g. Zalecenia dotyczące zastosowania konkretnych szczepów lub kombinacji szczepów probiotycznych są jednak zróżnicowane.

ESPGHAN warunkowo rekomenduje stosowanie probiotyków trójszczepowych *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* oraz probiotyków jednoszczepowych *L. rhamnosus* GG ATCC 53103. Na rynku komercyjnym w Polsce dostępnych jest wiele produktów zawierających szczep *L. rhamnosus* GG. Inne odnalezione wytyczne nie odnoszą się do stosowania kombinacji szczepów ProPrams (*B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4*).
3. Analiza kliniczna wskazuje, że zastosowanie trójszczepowego produktu probiotycznego *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* (przynależącego do grupy bakterii *Bifidobacterium spp.*+ *Streptococcus spp.*) wykazuje wyższą skuteczność kliniczną, w zmniejszeniu ryzyka występowania NEC, względem PLB lub braku suplementacji probiotycznej w ocenianym wskazaniu (Sharif 2023).

**Nie uzyskano jednoznacznych wyników w zakresie wyższości skuteczności klinicznej trójszczepowego produktu probiotycznego *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* względem innych szczepów.** W ramach przeglądu Agencji nie odnaleziono badań *head-to-head* porównujących ww. probiotyk z innymi probiotykami.

Jedynie na podstawie porównania niedostosowanego (naiwnego) można, w ograniczonym zakresie, wnioskować, że wskazana kombinacja szczepu może wykazywać nieznacznie wyższą skuteczność kliniczną w zakresie redukcji występowania NEC względem jednoszczepowego produktu probiotycznego *L. rhamnosus* (przynależącego do grupy bakterii *Lactobacillus*) (Sharif 2023).
4. Analiza ekonomiczna wskazuje na uzyskanie korzyści ekonomicznych z zastosowania profilaktycznej probiotykoterapii u VLBW (wartość ICUR znajduje się poniżej progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość), przy czym badanie dotyczyło produktu jednoszczepowego (*Bifidobacterium infantis*).
5. Szacuje się, że objętych świadczeniem byłoby ok. **2,3 tys. pacjentów rocznie**. Przewidywane wydatki ponoszone przez płatnika publicznego to:
  - w przypadku stosowania probiotyku jednoszczepowego zawierającego *L. rhamnosus* GG ATCC 53103: **ok. 36 tys. PLN – ok. 117 tys. PLN rocznie**,
  - w przypadku stosowania probiotyku trójszczepowego ProPrams: [REDACTED].
6. Prezes NFZ wskazał zastrzeżenia do sugerowanego w KŚOZ sposobu finansowania produktu ProPrams poprzez umożliwienie jego odrębnego rozliczenia jako świadczenia z katalogu świadczeń do sumowania (Załącznik 1c do Zarządzenia SZP) w ramach LSz.
7. Zgodnie z aktualnymi przepisami prawa, świadczenia gwarantowane (w tym, m.in. żywienie dojelitowe wcześniaków) są udzielane zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej i nie wykluczają stosowania probiotykoterapii, pomimo braku jej wyodrębnienia jako świadczenia gwarantowanego, w ramach opieki zdrowotnej aktualnie świadczonej noworodkom urodzonym przedwcześnie.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: „Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (NEC) u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g z wykorzystaniem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego (LSz).

**Podstawa prawna i historia zlecenia:** Pismem z 6 maja 2024 r., znak: DLG.742.71.2023.MGL Minister Zdrowia, na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.), zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie rekomendacji dla przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej w sprawie jego zakwalifikowania, jako świadczenia gwarantowanego, do 7 lipca 2024 r.

Do zlecenia dołączono: (1) wniosek Prezesa Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego (dalej PTN) w sprawie zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenie gwarantowane wraz z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej (dalej KŚOZ), z 10 stycznia 2023 r., (2) Stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie neonatologii, dotyczące ocenianego świadczenia.

#### Historia korespondencji

**Ministerstwo Zdrowia.** Pismem z 6 maja 2024 r. (znak: DLG.742.71.2023.MGL) przekazano opinię Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w przedmiotowej sprawie, w związku z czym odstąpiono od formalnego zasięgnięcia opinii Prezesa Funduszu przez AOTMiT.

**Eksperci kliniczni.** Dnia 20.05.2024 r. wystąpiono o opinie do wybranych ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie neonatologii, zgodnie z art. 31c ust. 3 pkt. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie zasadności zakwalifikowania ww. świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenie gwarantowane. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie korespondencji kierowanej do ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano łącznie odpowiedzi od czterech ekspertów.

Tabela 1. Zestawienie korespondencji do ekspertów klinicznych.

Lp.	Ekspert	Funkcja	Uwagi
1.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Nie otrzymano opinii
2.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Nie otrzymano opinii
3.	prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich	Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Opinię otrzymano 29.05.2024 r.
4.	prof. dr hab. n. med. Miroslaw Wielgoś	Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii	Odmowa przekazania opinii ze względu na brak specjalizacji w przedmiotowym zagadnieniu
5.	prof. dr hab. n. med. Jarosław Peregud-Pogorzelski	Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii	Nie otrzymano opinii
6.	prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska	Kierownik Kliniki Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny	Opinię otrzymano 22.05.2024 r.
7.	Dr hab. n. med. Renata Bokiniec	Kierownik Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Szpital Kliniczny im. ks. Anny Mazowieckiej	Opinię otrzymano 04.06.2024 r.
8.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Nie otrzymano opinii
9.	dr hab. Dominika Maciejewska-Markiewicz	Zakład Żywienia Człowieka i Metabolomiki Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie	Opinię otrzymano 02.06.2024 r.

Dnia 06.06.2024 r. przeprowadzono spotkanie w formie wideokonferencji z prof. dr hab. n. med. Hanną Szajewską.

## 4. Problem decyzyjny

Celem niniejszego raportu jest ocena zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej pn.: „Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (ang. necrotising enterocolitis, dalej NEC) u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g z wykorzystaniem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN”, jako świadczenie gwarantowane, w tym:

- 1) ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktów probiotycznych w profilaktyce NEC u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g na podstawie odnalezionych dowodów naukowych;
- 2) ocena skutków finansowych ocenianego świadczenia z zakresu LSz.

Według Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), dołączonej do Zlecenia MZ, spodziewanym efektem wprowadzenia przedmiotowego świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych będzie: (1) zmniejszenie liczby dzieci z NEC, (2) zmniejszenie liczby zgonów dzieci z NEC, (3) potencjalne zmniejszenie wydatków płatnika publicznego w zakresie LSz.

W toku realizacji prac nad oceną świadczenia przeanalizowano:

- 1) aktualne rekomendacje i wytyczne kliniczne oraz doniesienia naukowe dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej,
- 2) opinie ekspertów klinicznych dotyczące zasadności finansowania ocenianego świadczenia ze środków publicznych, ewentualnego wprowadzenia świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu LSz
- 3) rozwiązania refundacyjne i organizacyjne w innych krajach,
- 4) dostępność ocenianej technologii medycznej na rynku komercyjnym w Polsce,
- 5) koszty związane z ewentualnym wprowadzeniem świadczenia, przewidywane wydatki płatnika publicznego.

### 4.1. Problem zdrowotny

**Martwicze zapalenie jelit** (ang. *necrotising enterocolitis*, dalej NEC) jest chorobą związaną z niedojrzałością funkcjonalną i strukturalną jelit, czemu towarzyszy zaburzenie kolonizacji przewodu pokarmowego. Czas wystąpienia NEC zmienia się odwrotnie proporcjonalnie do wieku ciążowego. U wcześniaków początek choroby często występuje w 4. tygodniu tycia, z kolei u noworodków urodzonych krótko przed terminem początek choroby zwykle występuje w 1. tygodniu życia. Ponad 90% przypadków NEC występuje u wcześniaków urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży.

Konsekwencją przebytego NEC może być zarówno nieprawidłowy wzrost organizmu noworodka oraz jego nieprawidłowy rozwój neurologiczny. Dzieje się tak m.in. przez powstawanie zwężeń w jelitach, w wyniku gojenia po ciężkim uszkodzeniu niedokrwinnym bądź przez niedostateczną długość jelit po ich resekcji. Patologiczne zmiany w jelitach zaburzają funkcje trawienne, a co za tym idzie wchłanianie składników odżywczych niezbędnych do prawidłowego rozwoju dziecka (Federici 2019).

#### *Czynniki ryzyka NEC*

Wieloczynnikowa etiologia i patogenеза NEC nie jest dokładnie poznana. Do znanych czynników ryzyka rozwoju NEC należą, m.in.: wcześniactwo, niedotlenienie, uszkodzenie błony śluzowej jelit, kolonizacja przewodu pokarmowego bakteriami patogennymi, przedłużona antybiotykoterapia (każdy kolejny dzień zwiększa ryzyko NEC), cewnikowanie naczyń pępowinowych, ciężka anemia ( $\leq 8$  g/dl) oraz używanie kokainy przez matkę.

#### *Rozpoznawanie NEC*

Rozpoznanie NEC dokonuje się na podstawie zaobserwowanych objawów przedmiotowych, wyników badań radiograficznych (przednio-tylnie i boczne radiogramy jamy brzusznej) i wyników badań laboratoryjnych. Nie są znane czynniki mikrobiologiczne, których obecność jest związana z powstaniem NEC. Jednakże w praktyce klinicznej przeprowadza się posiewy z krwi, kału lub płynu otrzewnowego. Wyniki posiewu krwi

są dodatkowo u około jednej czwartej wcześniaków w początkowym stadium NEC. Najczęściej wykrywanymi wtedy bakteriami są: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Clostridium perfringens* i *Pseudomonas aeruginosa*. Dodatkowa obecność grzybów, zazwyczaj z rodzaju *Candida*, może być związana z cięższym stadium choroby.

#### Stadia NEC wg. skali Bella

- I (podejrzanie choroby) – łagodne objawy ogólnoustrojowe (bezdech, bradykardia, niestabilna temperatura, letarg), łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego (wzdęcie brzucha, zaleganie treści pokarmowej w żołądku, wymioty, krew utajona w stolcu), niespecyficzne (łagodna niedrożność jelit) lub niecharakterystyczne wyniki radiologiczne;
- II (potwierdzona choroba) – łagodne objawy ogólnoustrojowe z dodatkowymi objawami ze strony przewodu pokarmowego (osłabienie perystaltyki, tkliwość brzucha), specyficzne wyniki radiologiczne (poszerzone pętle jelit, niedrożność jelit, pneumatosa ściany jelita, powietrze w żyłę wrotnej, wodobrzusze), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (np. kwasica metaboliczna, małopłytkowość);
- III (zaawansowana choroba) – ciężkie objawy ogólnoustrojowe (niestabilność hemodynamiczna, zaburzenia wentylacji), dodatkowe objawy ze strony przewodu pokarmowego (wzdęcie brzucha, zapalenie otrzewnej), w badaniu radiologicznym obecność odmy otrzewnowej, dodatkowe wyniki badań laboratoryjnych (np. kwasica metaboliczna i oddechowa, zespół DIC, neutropenia).

#### Epidemiologia i obciążenie NEC

Częstość występowania NEC u wcześniaków z masą urodzeniową <1000 g i <1500 g sięga nawet 10%. Z kolei prawdopodobieństwo rozwoju NEC u wcześniaków z masą urodzeniową <1500 g leczonych w OIOM-ie i będących w ciężkim stanie klinicznym wynosi 70%. Śmiertelność wcześniaków z powodu NEC wynosi 19-35% w zależności od źródła danych. Ponadto noworodki, u których rozwija się NEC w trakcie sepsy w związku z uogólnioną reakcją zapalną w organizmie wykazują większe ryzyko problemów neurorozwojowych i niepełnosprawności.

[KŚOZ]

## 4.2. Populacja docelowa

#### Charakterystyka populacji

**Dzieci urodzone przedwcześnie ( wcześniaki)** zgodnie z definicją WHO to noworodki o masie urodzeniowej poniżej 2500 g. Podział wcześniactwa ze względu na masę wyróżnia noworodki z: (1) ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała (ang. *extremely low birth weight*, **ELBW**) < 1000 g, (2) bardzo małą urodzeniową masą ciała (ang. *very low birth weight*, **VLBW**) < 1500 g, (3) noworodki z małą urodzeniową masą ciała (ang. *low birth weight*, **LBW**) < 2500 g.

Drugim kryterium definiującym populację noworodków urodzonych przedwcześnie, tj. przed ukończeniem 37 tygodni ciąży, jest faktyczny czas trwania ciąży. Jest to kryterium mniej obiektywne, niż urodzeniowa masa ciała, ale jeśli pierwsze badanie USG płodu odbywa się w pierwszym trymestrze ciąży, to wiarygodność oceny czasu trwania ciąży w korelacji z masą płodu rośnie.

Kody wg. ICD-10, które zaproponowano w KŚOZ, jako kryterium kwalifikacji do ocenianego świadczenia, to:

- P05.0: Niska urodzeniowa masa ciała noworodka w stosunku do wieku płodowego,
- P05.1: Niskie urodzeniowe wymiary ciała noworodka w stosunku do wieku płodowego,
- P05.9 Opóźnienie wzrastania płodu, nieokreślone,
- P07.0 Skrajnie niska urodzeniowa masa ciała,
- P07.1 Inna niska urodzeniowa masa ciała,
- P07.2 Skrajne wcześniactwo,
- P07.3 Inne przypadki wcześniactw.

[KŚOZ]

Dane GUS dotyczące okresu trwania ciąży oraz masy urodzeniowej z 2023 r. wskazują, iż liczba noworodków z masą poniżej 1500 g z okresem ciąży zbliżonym do fizjologicznego czasu jej trwania (41 - 37 tyg.) stanowi <1% wszystkich urodzeń żywych noworodków (włączając w to wcześniaki do 36 tyg. wieku ciążowego). Przyjęto, zatem zgodnie z KŚOZ, że noworodki o masie do 1500 g będą również wcześniakami.

**Tabela 2. Urodzenia żywe według okresu trwania ciąży oraz wagi noworodka przy urodzeniu (GUS 2023)**

WAGA NOWORODKA	Ogółem	Okres trwania ciąży										
		42 tyg. i dłużej			41-37	36-32	31-28	27 tyg. i krócej			nie-ustalony	
		razem	≥44	43-42				razem	27-24	23-22		< 22
OGÓŁEM	272 451	531	1	530	252901	16448	1654	874	725	146	3	43
5000 gramów i więcej	229	2	-	2	227	-	-	-	-	-	-	-
4500 - 4999	2 630	21	1	20	2607	2	-	-	-	-	-	-
4000 - 4499	23 264	100	-	100	23087	77	-	-	-	-	-	-
3500 - 3999	85 181	209	-	209	84521	451	-	-	-	-	-	-
3000 - 3499	104 788	162	-	162	102271	2352	3	-	-	-	-	-
2500 - 2999	40 999	35	-	35	35109	5840	12	1	1	-	-	2
2000 - 2499	10 156	2	-	2	4748	5319	79	1	1	-	-	7
1500 - 1999	3 009	-	-	-	321	2070	604	6	6	-	-	8
1000 - 1499	1 310	-	-	-	8	316	794	189	189	-	-	3
600 - 999	679	-	-	-	-	16	151	507	455	52	-	5
500 - 599	143	-	-	-	-	1	5	137	55	79	3	-
poniżej 500 gramów	33	-	-	-	-	-	3	30	15	15	-	-
nieustalona	30	-	-	-	2	4	3	3	3	-	-	18

**Skróty:** GUS, Główny Urząd Statystyczny

Dostęp: <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>; [Data dostępu: 16.06.2024 r.]

### 4.3. Opis ocenianej technologii medycznej

#### 4.3.1. Opis świadczenia na podstawie KŚOZ

Poniżej przedstawiono opis ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej opracowany na podstawie KŚOZ.

Proponowane w KŚOZ świadczenie to „*Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (ang. necrotising enterocolitis, dalej NEC) u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g z wykorzystaniem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN*”. Zgodnie z wytycznymi ESPGHAN (Europejskiego Towarzystwa Żywności, Gastroenterologii i Hepatologii Dziecięcej, ang. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) produkty probiotyczne powinny spełniać następujące kryteria bezpieczeństwa:

- produkty wytwarzane zgodnie z zasadami GMP (ang. *Good Manufacturing Practises*),
- szczepy probiotyczne, które nie wytwarzają D-mleczanów (mogą wytwarzać L-mleczany),
- szczepy pozbawione plazmidów zawierających geny oporności na antybiotyki.

Przedmiotem KŚOZ jest **ProPrens**; produkt zawierający kombinację trzech szczepów bakterii:

- *Bifidobacterium infantis Bb-02*;
- *Bifidobacterium lactis BB-12*;
- *Streptococcus thermophilus TH-4*.

Produkt ten powinien być stosowany w warunkach szpitalnych, ze względu na wskazywaną populację docelową ( wcześniaki z niską masą urodzeniową) oraz możliwość podawania go w ramach żywienia dojelitowego.

W KŚOZ wskazano następujące kody ICD-10, które mogą być przypisane do ocenianej interwencji: (1) P05.0 Niska urodzeniowa masa ciała noworodka w stosunku do wieku płodowego, (2) P05.1 Niskie urodzeniowe



wymiary ciała noworodka w stosunku do wieku płodowego, (3) P05.9 Opóźnienie wzrastania płodu, nieokreślone, (4) P07.0 Skrajnie niska urodzeniowa masa ciała, (5) P07.1 Inna niska urodzeniowa masa ciała, (6) P07.2 Skrajne wcześniactwo, (7) P07.3 Inne przypadki wcześniactwa.

Czas trwania terapii probiotycznej może być zróżnicowany w zależności od stanu wcześniaków i liczby dni ich hospitalizacji. Zakłada się, że produkt ProPrems powinien być stosowany od pierwszej doby po urodzeniu. Biorąc pod uwagę dostępne dane producenta dotyczące wykonanych podań u noworodków może wynosić ok. 40 dni (przy czym zakres może być zróżnicowany od 17 do nawet 50 dni terapii) (KŚOZ, Dane od producenta produktu 2022].

W KŚOZ wskazano, iż produkt rozliczeniowy dedykowany do stosowania ProPrems powinien być sumowany razem z produktami związanymi z żywieniem dojelitowym z katalogu świadczeń do sumowania oraz z grupami JGP rozliczanymi w leczeniu wcześniaków, tj. N21, N22, N23, N24, N25, PZN01, PZN02, PZN03, PZN04.

Wpływ proponowanego rozwiązania:

- Zapobieganie występowania NEC u wcześniaków z niską masą ciała poniżej 1 500 g.
- Potencjalne ograniczenie śmiertelności wcześniaków z bardzo niską masą urodzeniową poprzez zmniejszenie częstości występowania NEC.
- Ograniczenie kosztów leczenia szpitalnego z powodu NEC (w tym dalszych powikłań) i zaangażowania personelu medycznego.

#### 4.3.1. Produkty probiotyczne trójszczepowe

Nie odnaleziono żywności specjalnego przeznaczenia medycznego spełniającego warunki określone w nazwie świadczenia. Produktem trójszczepowym spełniającym kryteria rekomendacji ESPGHAN, wskazanym w KŚOZ jest suplement diety ProPrems. Jest to jedyny produkt probiotyczny dostępny w Polsce spełniający ww. kryteria.

##### Informacje producenta

Poniżej przedstawiono pełny zakres informacji dotyczących probiotyku ProPrems, które zostały wskazane w karcie informacyjnej produktu dostępnej na stronie internetowej producenta (dostęp: [www.proprems.eu/pl/](http://www.proprems.eu/pl/); ostatnia aktualizacja karty 27.01.2022):

- Suplement diety,
- *Bifidobacterium infantis* Bb-02 (DSM 33361),
- *Bifidobacterium lactis* (BB-12),
- *Streptococcus thermophilus* (TH-4),
- 0,5 g/saszetka,
- 1 saszetka dziennie,
- Przed użyciem rozpuścić w płynie. Spożywać bezpośrednio po przygotowaniu,
- Składniki na saszetkę: substancja wypełniająca (maltodekstryna) i kultura bakteryjna z miliardem bakterii *Bifidobacterium infantis* Bb-02 (DSM 33361), *Streptococcus thermophilus* (TH-4) i *Bifidobacterium lactis* (BB-12),
- Nie należy przekraczać podanej zalecanej dawki dziennej,
- Suplementy diety nie powinny być stosowane jako substytut zróżnicowanej diety,
- Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

### Status rejestracji GIS

Poniżej zamieszczono dane dotyczące probiotyku ProPrems pochodzące z *Rejestr produktów objętych powiadomieniem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu* dostępnego na stronie internetowej Głównego Inspektoratu Sanitarnego (platforma e-Sanepid; dostęp: [www.e.sanepid.gov.pl/spoz/rpop](http://www.e.sanepid.gov.pl/spoz/rpop)).

Tabela 3. Status rejestracji produktu ProPrems (pobrano: 12.06.2024)

Nazwa produktu	Postać produktu	Proponowana kwalifikacja	Skład jakościowy	Podmiot powiadamiający	Rok złożenia powiadomienia	Informacja o postępowaniu	Uwagi
ProPrems	saszetki	Suplement diety	<i>B infantis</i> , <i>B lactis</i> , <i>Str thermophilus</i>	ExCEEd Orphan s.r.o.	2021	Nie prowadzono postępowania	Zrezygnowano z wprowadzania produktu do obrotu
ProPrems	saszetki	Suplement diety	<i>B infantis</i> , <i>B lactis</i> , <i>Str thermophilus</i> ,	ExCEEd Orphan s.r.o.	2021	-	-
ProPrems	saszetki	Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego	<i>B lactis</i> , <i>B infantis</i> , <i>St thermophilus</i>	ExCEEd Orphan s.r.o.	2022	Postępowanie zakończone	Nie spełnia definicji lub wymagań dla proponowanej kwalifikacji

### 4.3.2. Produkty probiotyczne jednoszczepowe

Wytyczne ESPGHAN, oprócz probiotyków trójszczepowych, zalecają także stosowanie pojedynczego szczepu *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 w profilaktyce NEC (patrz rozdział 4.4.). Przeanalizowano dostępność na polskim rynku preparatów zawierających wskazany szczep. W tabeli poniżej przedstawiono przykładowe produkty probiotyczne zawierające *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 wraz z informacjami pozyskanymi z *Rejestru produktów objętych powiadomieniem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu* oraz ceną detaliczną w aptece internetowej i określonym na jej podstawie kosztem dziennym terapii.

Tabela 4. Zestawienie przykładowych probiotyków jednoszczepowych *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) wraz z ceną detaliczną w aptece internetowej i kosztem dziennym terapii

Lp.	Nazwa produktu	Skład jakościowy	Cena detaliczna i koszt dzienny terapii	Postać produktu	Proponowana kwalifikacja	Podmiot powiadamiający
1.	Dicoflor 3	<i>L rhamnosus</i>	21,37 PLN/12 szt.[1] ~1,78 PLN/dzień	Proszek	Suplement diety	Bayer Sp zoo
2.	Floractin krople	<i>L rhamnosus</i>	23,22 PLN/5 ml [2] ~0,78 PLN/dzień	Krople*	Suplement diety	Novascon Pharmaceuticals Sp zoo
3.	Acidolac baby krople	<i>L rhamnosus</i>	40,29 PLN/10 ml [3] ~0,67 PLN/dzień	Krople*	Suplement diety	Zakłady Farmaceutyczne "Polpharma" S.A.
4.	ColoFlor Baby	<i>L rhamnosus</i>	18,99 PLN/5ml [4] ~0,63 PLN/dzień	Krople*	Suplement diety	"Oleofarm" Sp zoo
5.	LactoKids	<i>L rhamnosus</i>	27,49 PLN/10 ml [5] ~0,46 PLN/dzień	Krople doustne*	Suplement diety	Biofarm Sp zoo
6.	Asecurin baby	<i>L rhamnosus</i>	24,79 PLN/10 ml [6] ~0,42 PLN/dzień	Krople*	Suplement diety	Afiofarm Farmacja Polska Sp zoo
7.	4 Lacti Baby	<i>L rhamnosus</i>	11,69/5 ml [7] ~0,39 PLN/dzień	Krople*	Suplement diety	"Nord Farm" Sp zoo
8.	ProFlora BABY Activlab Pharma	<i>L rhamnosus</i>	18,09 PLN/5 ml [8] ~0,60 PLN/dzień	Krople*	Suplement diety	Unipro Sp Zoo

**Odniesienia:** \* W przypadku preparatu w formie kropli przyjęto liczbę dawek w opakowaniu na podstawie produktu Coloflor, gdzie określono, że opakowanie 5 ml wystarcza na około 30 porcji produktu.

**Źródła:** [1] <https://www.drmax.pl/dicoflor-3-12saszetek>; [2] <https://aptekahit.pl/p/floractin-krople-doustne-5-ml/>; [3] [https://www.doz.pl/apteka/p145150-Acidolac\\_Baby\\_krople\\_doustne\\_10m/](https://www.doz.pl/apteka/p145150-Acidolac_Baby_krople_doustne_10m/); [4] <https://evitaldo.pl/product-pol-307-Coloflor-Baby-krople-5ml.html>; [5] [https://www.doz.pl/apteka/p134059-Lacto\\_Kids\\_krople\\_doustne\\_10\\_ml/](https://www.doz.pl/apteka/p134059-Lacto_Kids_krople_doustne_10_ml/); [6] [https://www.doz.pl/apteka/p142901-Asecurin\\_baby\\_krople\\_10\\_ml/](https://www.doz.pl/apteka/p142901-Asecurin_baby_krople_10_ml/); [7] <https://www.e-zikoapteka.pl/4-lacti-baby-krople-od-pierwszych-dni-zycia-5-ml.htm> [8] <https://gemini.pl/activlab-pharma-proflora-baby-5-ml-0108634> [data dostępu 17.06.2024 r.]

### 4.3.3. Analiza aktów prawnych

Biorąc pod uwagę sformułowanie interwencji w nazwie świadczenia jako „żywności specjalnego przeznaczenia medycznego”, analizie poddano odpowiednie akty prawne.

1. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego są kategorią środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zgodnie z ustawą o bezpieczeństwie żywności i żywności<sup>4</sup>, **środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego** to środek spożywczy, który ze względu na specjalny skład lub sposób przygotowania wyraźnie różni się od środków spożywczych powszechnie spożywanych i zgodnie z informacją zamieszczoną na opakowaniu, jest wprowadzany do obrotu z przeznaczeniem do zaspokajania szczególnych potrzeb żywieniowych. Ponadto rozporządzenie w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego wskazuje, że oznakowanie ś.s.s.p.ż zawiera m.in. informację dotyczącą szczególnych cech żywieniowych tej żywności.
2. Z kolei **suplement diety**, zgodnie z ww. ustawą, zdefiniowany jest jako środek spożywczy, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie składu oraz oznakowania suplementów diety, wymagane jest odpowiednie oznakowanie suplementu diety oraz określenie substancji charakteryzujących produkt lub wskazanie charakteru tych substancji.
3. Rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego wskazuje<sup>5</sup>, że świadczenia gwarantowane obejmują procedury medyczne (w tym żywienie dojelitowe), rozpoznania (w tym niska masa urodzeniowa i wcześniactwo), badania diagnostyczne oraz leki lub wyroby medyczne, w zakresie niezbędnym do wykonania świadczeń gwarantowanych. Nie wskazuje się suplementów diety jako składowej świadczeń gwarantowanych. Jednocześnie wskazuje się, że świadczenia gwarantowane są udzielane zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, z wykorzystaniem metod diagnostyczno-terapeutycznych innych niż stosowane w medycynie niekonwencjonalnej, ludowej lub orientalnej.

Podsumowując, obowiązujące akty prawne podają definicje suplementu diety jak i środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, a oba rodzaje produktów muszą posiadać jednoznaczne oznakowanie. Nie zidentyfikowano przepisów wskazujących na możliwość zastosowania suplementów diety jako składowej odrębnego świadczenia gwarantowanego.

Treść aktów prawnych merytorycznie związanych z przedmiotowym świadczeniem przytoczono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Wybrane treści z aktów prawnych merytorycznie związanych z przedmiotowym świadczeniem**

Akt prawny	Treść
Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywności (Dz.U. 2023 poz. 1448)	Art. 3. 39) suplement diety - środek spożywczy, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety, będący skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, pojedynczych lub złożonych, wprowadzany do obrotu w formie umożliwiającej dawkowanie, w postaci: kapsulek, tabletek, drażetek i w innych podobnych postaciach, saszetek z proszkiem, ampułek z płynem, butelek z kroplomierzem i w innych podobnych postaciach płynów i proszków przeznaczonych do spożywania w małych, odmierzonych ilościach jednostkowych, z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego; (...) 43) środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego - środek spożywczy, który ze względu na specjalny skład lub sposób przygotowania wyraźnie różni się od środków spożywczych powszechnie spożywanych i zgodnie z informacją zamieszczoną na opakowaniu jest wprowadzany do obrotu z przeznaczeniem do zaspokajania szczególnych potrzeb żywieniowych: a) osób, których procesy trawienia i metabolizmu są zachwiane lub osób, które ze względu na specjalny stan fizjologiczny mogą odnieść szczególne korzyści z kontrolowanego spożycia określonych substancji zawartych w żywności - taki środek spożywczy może być określany jako "dietytyczny",

<sup>4</sup> Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywności (t.j. Dz.U. 2023 poz. 1448)

<sup>5</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870)

Akt prawny	Treść
	b) zdrowych niemowląt i małych dzieci w wieku od roku do 3 lat.
<p>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)</p>	<p>Art. 1. Ustawa określa:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zasady, warunki i tryb podejmowania decyzji administracyjnej o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego i uchylenia tej decyzji;</li> <li>2) zasady finansowania leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętych decyzją, o której mowa w pkt 1;</li> <li>3) kryteria tworzenia poziomów odpłatności i grup limitowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych objętych decyzją, o której mowa w pkt 1;</li> </ol> <p>Art. 6. 1. Ustala się kategorię dostępności refundacyjnej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń,</li> <li>b) we wskazaniu określonym stanem klinicznym;</li> </ol> </li> <li>2) lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.</li> </ol>
<p>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2010 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (Dz.U. 2015 poz. 1026)</p>	<p>§ 3. 1. Oznakowanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego obejmuje następujące informacje:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nazwę środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego uzupełnioną informacją dotyczącą szczególnych cech żywieniowych tej żywności, a w przypadku żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci w miejsce tej informacji zamieszcza się informację na temat przeznaczenia środka spożywczego;</li> <li>2) w przypadku środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dla których rozporządzenie nie określa szczegółowych wymagań zdrowotnych – również informacje dotyczące: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) szczególnych cech dotyczących składu ilościowego i jakościowego produktu lub informacje dotyczące specjalnego procesu produkcji, nadającego środkowi spożywczemu szczególne wartości żywieniowe,</li> <li>b)4) dostępnej wartości energetycznej (energii) wyrażonej w kJ i kcal, zawartości węglowodanów, białka i tłuszczu w 100 g lub 100 ml produktu oraz, w odpowiednich przypadkach, w określonej porcji produktu proponowanej do spożycia.</li> </ol> </li> </ol>
<p>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 października 2007 r. w sprawie składu oraz oznakowania suplementów diety (Dz.U. 2023 poz. 79)</p>	<p>§ 1. Rozporządzenie określa:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wykaz witamin i składników mineralnych oraz ich formy chemiczne, które mogą być stosowane w produkcji suplementów diety;</li> <li>2) szczególne wymagania w zakresie oznakowania suplementów diety;</li> <li>3) dodatkowe wymagania dotyczące zawartości w suplementach diety witamin i składników mineralnych, w tym kryteria czystości oraz poziom witamin i składników mineralnych w suplementie diety.</li> </ol> <p>§ 5.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Suplementy diety wprowadzane do obrotu znakuje się, umieszczając na opakowaniu następujące informacje: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) określenie "suplement diety";</li> <li>2) nazwy kategorii substancji odżywczych lub substancji charakteryzujących produkt lub wskazanie charakteru tych substancji;</li> <li>3) porcję produktu zalecaną do spożycia w ciągu dnia;</li> <li>4) ostrzeżenie dotyczące nieprzekraczania zalecanej porcji do spożycia w ciągu dnia;</li> <li>5) stwierdzenie, że suplementy diety nie mogą być stosowane jako substytut (zamiennik) źródłowanej diety;</li> <li>6) stwierdzenie, że suplementy diety powinny być przechowywane w sposób niedostępny dla małych dzieci.</li> </ol> </li> </ol>
<p>Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2024.686)</p>	<p>Art. 2. W rozumieniu ustawy:</p> <p>32) produktem leczniczym – jest substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne.</p>
<p>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870)</p>	<p>§ 3. 1. Świadczenia gwarantowane obejmują:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) świadczenia scharakteryzowane: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) procedurami medycznymi określonymi w części I załącznika nr 1 do rozporządzenia,</li> <li>b) rozpoznaniem określonymi w części II załącznika nr 1 do rozporządzenia,</li> <li>c) rozpoznaniem opisanymi numerami ORPHA, w przypadku chorób rzadkich;</li> </ol> </li> <li>2) badania diagnostyczne oraz leki lub wyroby medyczne, w zakresie niezbędnym do wykonania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w pkt 1;</li> <li>3) świadczenia w chemioterapii;</li> <li>4) świadczenia wykonywane w celu realizacji programów lekowych przysługujących świadczeniobiorcy na podstawie art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy.</li> </ol> <p>3. Świadczenia gwarantowane są udzielane zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, z wykorzystaniem metod diagnostyczno-terapeutycznych innych niż stosowane w medycynie niekonwencjonalnej, ludowej lub orientalnej.</p>

#### 4.3.4. Uwagi do opisu świadczenia w KŚOZ

Uwagi Ministra Zdrowia (wskazane w piśmie zlecającym), Prezesa NFZ oraz AOTMiT do opisu świadczenia zawartego w KŚOZ zebrano poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 6. Opis świadczenia na podstawie KŚOZ vs. uwagi Agencji, NFZ i MZ

Kat.	KŚOZ	Uwagi Agencji, NFZ i MZ
Nazwa świadczenia	<p>Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (NEC) u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g z wykorzystaniem <u>żywności specjalnego przeznaczenia medycznego</u>, trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN.</p>	<p><u>Uwaga AOTMiT</u>: Nazwa świadczenia wskazuje na interwencję stanowiącą <b>żywność specjalnego przeznaczenia medycznego</b> (dalej ż.s.p.m), jednak przedmiotem KŚOZ jest produkt ProPrems, stanowiący – zgodnie z Kartą Informacyjną Produktu – <b>suplement diety</b> (ang. <i>food supplement</i>).</p> <p>Wg Rejestru produktów objętych powiadomieniem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu (e-Sanepid), produkt ProPrems kwalifikowany jest jako suplement diety oraz nie spełnia on definicji lub wymagań dla proponowanej przez podmiot odpowiedzialny kwalifikacji jako ż.s.p.m. (patrz rozdział 4.3.1)</p>
Interwencja	<p><u>Trójszczepowy produktu probiotyczny</u>, spełniający kryteria rekomendacji ESPGHAN:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wytwarzanie zgodnie z zasadami GMP,</li> <li>2) Brak szczepów probiotycznych wytwarzających D-mleczany (mogą wytwarzać L-mleczany),</li> <li>3) Brak szczepów zawierających plazmidy z genami oporności na antybiotyki.</li> </ol>	<p><u>Uwaga AOTMiT</u>: ESPGHAN zaleca jedną z dwóch interwencji probiotycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103 (LGG), lub</li> <li>• <i>Bifidobacterium infantis</i> Bb-02, <i>Bifidobacterium lactis</i> (BB-12), <i>Streptococcus thermophilus</i> (TH-4) (patrz rozdział 4.4).</li> </ul> <p>Według przeglądu skuteczności klinicznej oraz dostępnych probiotyków na rynku komercyjnym, produkt ProPrems jest jedynym trójszczepowym produktem probiotycznym stosowanym w ocenianej populacji i zalecanym przez ESPGHAN.</p> <p>Zestawienie wybranych probiotyków jednoszczepowych <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103 (LGG) wraz z ceną detaliczną w aptece internetowej i kosztem dziennym terapii przedstawiono w rozdziale 4.3.2).</p>
Sposób finansowania	<p>Optymalnym i sugerowanym sposobem finansowania produktu ProPrems jest zakwalifikowanie go do <u>katalogu świadczeń do sumowania w ramach LSz</u>. Proponowany sposób rozliczania obejmuje rozliczenie za każdy dzień żywienia, przy koszcie dziennym terapii produktem ProPrems wynoszącym ■ PLN [Dane od producenta produktu 2022].</p> <p>Produkt rozliczeniowy dla stosowania ProPrems mógłby być sumowany razem z produktami związanymi z żywieniem dojelitowym z katalogu świadczeń do sumowania oraz z grupami JGP: N21, N22, N23, N24, N25, PZN01, PZN02, PZN03, PZN04 (analogicznie do możliwości rozliczania z wyróżnionymi grupami produktów żywienia dojelitowego).</p>	<p><u>Uwagi MZ</u>: W zleceniu wskazano, iż „procedowanie wniosku o objęcie przedmiotowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego ProPrems <u>w ramach programu lekowego nie jest możliwe</u>, ponieważ interwencja z wykorzystaniem przedmiotowego produktu nie wpisuje się w kryteria, jakie spełniają terapie finansowane w ramach tej kategorii dostępności refundacyjnej. Minister Zdrowia nie widzi zasadności do finansowania przedmiotowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego w ramach kategorii dostępności refundacyjnej określonej w art. 6 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r., poz. 826 z późn.zm.)”.</p> <p><u>Uwagi NFZ</u>: „Średnione koszty świadczeń, wg. grupy JGP wskazanych w KŚOZ, obejmują kompleksowe wysokospecjalistyczne postępowanie w grupie noworodków, wymagające intensywnego leczenia m.in. z powodu niedojrzałości narządowej. Postępowanie u tych pacjentów ma na celu nie tylko leczenie istniejących zaburzeń ale również zapobieganie możliwym powikłaniom związanym z niedojrzałością narządową.</p> <p>W ocenie DSOZ <b>podawanie probiotyku w warunkach LSz mogłoby podlegać rozliczeniu w ramach kosztów JGP dedykowanych do leczenia noworodków urodzonych przedwcześnie</b>. W ocenie DSOZ potencjalne wprowadzenie do standardów leczenia nowych rozwiązań (profilaktykę NEC u dzieci urodzonych przedwcześnie) nie zawsze powinno wiązać się z wyodrębnieniem do sumowania kosztów nowego świadczenia, zwłaszcza w sytuacji, gdy koszt jest porównywalny lub niejednokrotnie istotnie niższy niż koszty innych świadczeń, leków finansowanych w ramach wartości grup JGP dedykowanych do leczenia noworodków urodzonych przedwcześnie.”</p>

Kat.	KŚOZ	Uwagi Agencji, NFZ i MZ
Finansowanie w innych krajach	<p>Produkt ProPrems podawany był w ponad 85 jednostkach opieki zdrowotnej w krajach Unii Europejskiej oraz Wielkiej Brytanii od 2019 [Dane od producenta produktu 2022]. Zgodnie z informacjami od producenta, ProPrems stosowany jest w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 ośrodkach w Szwecji;</li> <li>• 21 ośrodkach w Niemczech;</li> <li>• 7 ośrodkach w Holandii;</li> <li>• 17 ośrodkach w Wielkiej Brytanii;</li> <li>• 8 ośrodkach w Norwegii;</li> <li>• 3 ośrodkach w Finlandii;</li> <li>• 1 ośrodku w Austrii;</li> <li>• 6 ośrodkach w Szwajcarii;</li> <li>• 1 ośrodku w Hiszpanii;</li> <li>• 5 ośrodkach Irlandii;</li> <li>• 2 ośrodkach na Węgrzech;</li> <li>• 1 ośrodku w Czechach;</li> <li>• oraz 1 ośrodku na Słowacji.</li> </ul> <p>W literaturze pojawiają się również szczegółowe wytyczne brytyjskie opisujące stosowanie probiotyków (w tym ProPrems) na wybranych oddziałach neonatologii w Wielkiej Brytanii. Wskazują one również, że terapia ProPrems jest najbardziej preferowaną pośród innych dostępnych produktów probiotycznych na rynku brytyjskim [Wytyczne London Perinatal Network 2021, Wytyczne Yorkshire i Humber 2021]. Zgodnie z informacjami od producenta produktu, pionierskie zastosowanie ProPrems w Polsce zostało również rozpoczęte w jednostce Bydgoskiej neonatologii (katedry Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu) [Dane od producenta produktu 2022]</p>	<p><u>Uwagi MZ:</u> „Mając na względzie przedstawioną przez PTN argumentację w cytowanym na wstępie wniosku dotyczącym docelowego rozliczenia wymienionej technologii z innymi grupami JGP u wcześniaków z niską masą urodzeniową, należy wskazać, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w treści wniosku w punkcie 7.1.2 <i>Finansowanie w krajach Unii Europejskiej i EFTA</i> przedstawiono dane dotyczące podawania produktu ProPrems w innych krajach. Z danych tych wynika, że preparat ten jest stosowany w wybranych jednostkach, ale <b>nie jest powszechnie stosowany</b>. Zdecydowanie największą liczbę ośrodków stosuje preparat w Szwecji, gdzie swoją siedzibę ma Neobiomics, firma produkująca ten probiotyk.</li> <li>• we wniosku nie zostały opisane doświadczenia żadnego polskiego ośrodka, który stosował ten preparat. Ponadto, w opisie doświadczeń Wlk. Brytanii w stosowaniu probiotyków na oddziałach neonatologicznych, preparat ProPrems był tylko jednym ze stosowanych preparatów. Jednocześnie KŚOZ nie uwzględnia innych producentów preparatów zawierających określone szczepy, co może mieć wpływ na ich niższą cenę w przyszłości. Wnioskodawcy wskazują tylko produkt ProPrems, nie podając ile obecnie jest dostępnych na rynku preparatów spełniających wymagania trójszczepowego probiotyku i kryteria rekomendacji ESPGHAN.</li> <li>• w opinii Konsultanta Krajowego produkt ProPrems ma udokumentowaną skuteczność w profilaktyce NEC i jest rekomendowany przez ESPGHAN, wiodącą w dziedzinie gastroenterologii europejską instytucję naukową, jednakże Pani Profesor nie wyjaśniła jakimi dostępnymi alternatywnymi metodami leczniczymi odbywa się aktualnie leczenie wcześniaków z niską masą urodzeniową, u których zaistniało ryzyko wystąpienia, bądź wystąpiło martwicze zapalenie jelit”.</li> </ul>

**Skróty:** ESPGHAN, *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia Dzieci); KŚOZ, Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej; Kat., Kategorie; NEC, martwicze zapalenie jelit.

#### 4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 24-28.05.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania probiotyków w zapobieganiu NEC u wcześniaków z niską masą urodzeniową. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neonatologiczne (PTN): <https://neonatologia.edu.pl/>,
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): <https://www.espghan.org/>,
- The American Academy of Pediatrics (AAP): <https://www.aap.org/>,
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/guidance>
- Canadian Paediatric Society (CPS): <https://cps.ca/>,
- The American Gastroenterological Association (AGA): <https://gastro.org/>,
- World Health Organization (WHO): <https://www.who.int/>,
- Guidelines International Network (GIN): [www.g-i-n.net/](http://www.g-i-n.net/),
- Trip DataBase: [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com).

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą ogólnodostępnych wyszukiwarek internetowych. W wyszukiwaniu użyto słów kluczowych: *necrotizing enterocolitis*, *NEC*, *premature infants*, *premature birth*, *preterm infants*, *preterm birth*, *low birth weight infants*, *probiotics*, *feeding*.



Odnaleziono siedem wytycznych dotyczących stosowania probiotyków u wcześniaków i/lub noworodków z niską masą urodzeniową (ESPGHAN 2022, ESPGHAN 2020, AAP 2021, CPS 2022, AGA 2020, TNS 2021, WHO 2023).

**Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania probiotyków w zapobieganiu NEC u wcześniaków z niską masą urodzeniową**

Nazwa dokumentu	Zalecenia
<p><b>ESPGHAN 2022</b></p> <p><b>Europa</b></p> <p><u>Metodyka:</u> przeglądy systematyczne i/lub metaanalizy, a także późniejsze opublikowane randomizowane badania kontrolowane (RCT)</p> <p><u>Źródła finansowania i konflikt interesów:</u> ESPGHAN jest finansowany przez przemysł, inne instytucje oraz składki członkowskie.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dot. profilaktyki NEC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W celu zmniejszenia ryzyka NEC u wcześniaków, pod warunkiem spełnienia wszystkich wymogów bezpieczeństwa, lekarze mogą zalecić <b>L rhamnosus GG</b> (w dawce od <math>1 \times 10^9</math> CFU do <math>6 \times 10^9</math> CFU) (<i>siła zaleceń: słaba; jakość dowodów naukowych: niska</i>) lub połączenie <b>Bifidobacterium (B) infantis BB-02, B lactis BB-12 i Streptococcus thermophilus TH-4</b> w dawce 3,0 do <math>3,5 \times 10^8</math> CFU (każdego szczepu) (<i>siła zaleceń: słaba; jakość dowodów naukowych: niska</i>).</li> <li>Ze względu na niewystarczające dowody nie można wydać żadnych zaleceń za lub przeciw <b>L reuteri DSM 17938</b> lub kombinacji <b>B bifidum NCDO 1453 i Lactobacillus acidophilus NCDO 1748</b> (<i>jakość dowodów naukowych: w obu przypadkach bardzo niska do umiarkowanej</i>).</li> <li>Ze względu na brak skuteczności klinicznej lekarze mogą nie zalecać stosowania <b>B breve BBG 001</b> (<i>siła zaleceń: słaba; jakość dowodów naukowych: niska do umiarkowanej</i>) lub <b>S boulardii</b> (<i>siła zaleceń: słaba; jakość dowodów naukowych: bardzo niska do umiarkowanej</i>).</li> </ul> <p><i>Siła zaleceń:</i>  <i>Silna – dowody wskazywały na wyraźną korzyść lub brak korzyści z interwencji w oparciu o umiarkowaną lub wysoką pewność dowodów</i>  <i>Słaba (warunkowa) – kompromisy były mniej pewne, albo z powodu niskiej pewności dowodów, albo ponieważ dowody sugerowały, że pożądane efekty i działania niepożądane były ściśle zrównoważone</i></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i>  <i>Niska i bardzo niska – szacowane efekty interwencji są bardzo niepewne, a dalsze badania najprawdopodobniej wpłyną na wynikające z nich zalecenia</i></p>
<p><b>ESPGHAN 2020</b></p> <p><b>Europa</b></p> <p><u>Metodyka:</u> opinie ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Członkowie grupy ESPGHAN zgłosili potencjalne konflikty interesów.</p>	<p><u>Wytyczne dot. stosowanie probiotyków i prebiotyków u wcześniaków urodzonych &lt;32 t.c.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeśli spełnione są wszystkie warunki bezpieczeństwa, panel warunkowo zaleca stosowanie <b>L rhamnosus GG ATCC 53103</b> w dawce od <math>1 \times 10^9</math> CFU do <math>6 \times 10^9</math> CFU, ponieważ może to zmniejszyć NEC 2 lub 3 stopnia (<i>jakość dowodów naukowych: niska</i>).</li> <li>Jeżeli spełnione są wszystkie warunki bezpieczeństwa, panel warunkowo zaleca stosowanie kombinacji <b>B infantis Bb-02, B lactis Bb-12 i Str thermophilus TH-4</b> w dawce od 3,0 do <math>3,5 \times 10^8</math> CFU (każdego szczepu), ponieważ może to zmniejszyć NEC 2 lub 3 stopnia (<i>jakość dowodów naukowych: niska</i>).</li> <li>Panel stwierdza, że nie można wydać żadnych zaleceń w żadnym kierunku dotyczących stosowania <b>L reuteri DSM 17938</b> u wcześniaków w celu zmniejszenia ryzyka zgonu, 2 lub 3 stopnia NEC lub posocznicy (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska</i>). <u>Ponadto <b>L reuteri DSM 17938</b> jest szczepem częściowo wytwarzającym D-mleczan, dla którego nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u wcześniaków.</u></li> <li>Panel stwierdza, że nie można wydać żadnych zaleceń w żadnym kierunku dotyczących stosowania połączenia <b>B bifidum NCDO 1453</b> (obecnie przeklasyfikowanego na <b>B longum</b>) z <b>L acidophilus NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37 lub NCIMB 30316)</b> u wcześniaków w celu zmniejszenia ryzyka zgonu, stadium 2 lub 3 NEC lub posocznicy (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska do umiarkowanej</i>). <u>Ponadto <b>L acidophilus NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37 lub NCIMB 30316)</b> jest szczepem częściowo wytwarzającym D-mleczan, dla którego nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u wcześniaków.</u></li> <li>Panel warunkowo odradza stosowanie <b>B breve BBG-001</b> w celu zmniejszenia ryzyka zgonu, 2 lub 3 stopnia NEC lub posocznicy (<i>jakość dowodów naukowych: niska do umiarkowanej</i>).</li> <li>Panel nie zaleca rutynowego stosowania <b>S boulardii</b> ze względów bezpieczeństwa (zgodnie ze stanowiskiem Europejskiej Agencji Leków, które przeciw wskazuje stosowanie <b>S boulardii</b> u pacjentów z cewnikiem do żyły centralnej, u pacjentów w stanie krytycznym lub u pacjentów z obniżoną odpornością ze względu na ryzyka fungemii), jak również brak dowodów na skuteczność (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska lub niska</i>).</li> <li>Panel warunkowo zaleca, aby rozważając zastosowanie probiotyków, wybrać szczep (lub kombinację szczepów) o udowodnionej skuteczności i ustalonym profilu bezpieczeństwa, a nie rozważać podania wielu szczepów z różnych rodzajów (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska</i>).</li> <li>Panel warunkowo zaleca, aby w przypadku podawania probiotyków stosować dawki podobne do stosowanych w odpowiednich RCT (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska</i>). Do produktów probiotycznych należy dołączyć raporty jakości, które potwierdzają żywotność produktu do końca okresu przydatności do spożycia.</li> <li>Dostępne dane nie wskazują jednoznacznie optymalnego rozpoczęcia ani długości terapii. Panel warunkowo zaleca, aby poszczególne jednostki określiły czas trwania terapii w oparciu</li> </ul>

Nazwa dokumentu	Zalecenia
	<p>o populację, która je otrzyma, oraz bieżące ryzyko wystąpienia chorób, takich jak NEC (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Panel warunkowo zaleca, aby w warunkach klinicznych <u>stosowanie pojedynczego szczepu lub kombinacji szczepów opierało się na praktyce w oparciu o pozytywne wyniki dobrze przeprowadzonych RCT</u> (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska</i>). Jednakże w warunkach badawczych właściwe jest testowanie nowych szczepów lub nowych kombinacji szczepów.</li> <li>Panel warunkowo zaleca, aby w przypadku wdrożenia produktu probiotycznego, lokalni mikrobiolodzy zostali poinformowani i potwierdzili zdolność do rutynowego wykrywania bakterii/fungemii wywołanej przez szczepy probiotyczne za pomocą standardowych metod hodowli (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska</i>).</li> <li>Panel warunkowo zaleca, aby nie dostarczać szczepów probiotycznych, które wytwarzają D- mleczan, ponieważ jego potencjalne ryzyko lub bezpieczeństwo nie zostało odpowiednio zbadane u wcześniaków i pozostaje niepewne (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska</i>).</li> <li>Panel warunkowo zaleca stosowanie wyłącznie szczepów pozbawionych jakichkolwiek plazmidów zawierających przenośne geny oporności na antybiotyki (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska</i>). Informacje te powinny zostać potwierdzone i dostarczone przez producenta.</li> <li>Panel warunkowo zaleca stosowanie wyłącznie produktów probiotycznych wytwarzanych zgodnie z GMP w celu zapewnienia prawidłowej identyfikacji szczepu i braku zanieczyszczeń (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska</i>). Certyfikaty analiz powinny obejmować co najmniej identyfikację szczepu, czystość, żywotność oraz profile wrażliwości i oporności na antybiotyki.</li> <li>Panel warunkowo zaleca dostarczenie rodzicom wcześniaków wystarczających informacji, aby mogli zrozumieć potencjalne korzyści i zagrożenia związane z podawaniem probiotyków (<i>jakość dowodów naukowych: bardzo niska</i>).</li> </ul> <p><i>Siła zaleceń:</i>  <i>Silna</i> – dowody wskazywały na wyraźną korzyść lub brak korzyści z interwencji w oparciu o umiarkowaną lub wysoką pewność dowodów  <i>Słaba (warunkowa)</i> – kompromisy były mniej pewne, albo z powodu niskiej pewności dowodów, albo ponieważ dowody sugerowały, że efekty pożądane i działania niepożądane były ściśle zrównoważone</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych (GRADE wg tłumaczenia AOTMiT 2018):</i>  <i>Umiarkowana</i> – umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt interwencji może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić  <i>Niska</i> – zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego  <i>Bardzo niska</i> – bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego</p>
<p><b>AAP 2021</b> <b>USA</b></p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd literatury, analiza standardów regulacyjnych, opinie ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dot. stosowania probiotyków u wcześniaków</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Najnowsze badania nie wykazały zmniejszenia częstości występowania NEC u niemowląt z grupy największego ryzyka tej choroby. Produkt probiotyczny o jakości farmaceutycznej (ang. <i>pharmaceutical-grade probiotic product</i>) nie jest obecnie dostępny w USA. Bezpieczeństwo długoterminowe interwencji pozostaje nieznanne. <u>Dostępne dowody nie potwierdzają rutynowego, powszechnego podawania probiotyków wcześniakom, szczególnie tym z masą urodzeniową &lt;1000 g.</u></li> <li>Ośrodki podejmujące decyzję o podaniu probiotyków wcześniakom powinny omówić potencjalne ryzyko i korzyści z tego wynikające z rodzicami i zdecydowanie rozważyć uzyskanie świadomej zgody rodziców. Ośrodki takie powinny opracować lokalne wytyczne dotyczące stosowania probiotyków i prowadzić nadzór w celu oceny lokalnego wpływu, ponieważ wykazano, że wprowadzenie probiotyków potencjalnie wpływa na wszystkie noworodki objęte opieką w ośrodku poprzez zmianę flory bakteryjnej w ośrodku.</li> <li>Lekarze muszą być świadomi braku standardów regulacyjnych dotyczących dostępnych na rynku preparatów probiotycznych produkowanych jako suplementy diety i możliwość skażenia ich gatunkami patogennymi.</li> <li>Ośrodki decydujące się na podawanie probiotyków powinny dokładnie dokumentować wyniki, działania niepożądane i profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów naukowych.</i></p> <p>Dowody stanowiące podstawę dla wytycznych:  W metaanalizach oceniano wpływ probiotyków w zapobieganiu NEC (klasyfikacja Bell'a 2 lub 3), sepsy o późnym początku i śmierci u wcześniaków (zwykle noworodków z VLBW). Pomimo dużej heterogeniczności badań, pulowany <b>RR dla NEC (w tym ponad 10 000 noworodków) przemawia na korzyść stosowania probiotyków w zapobieganiu NEC.</b>  W badaniu PiPS (RCT, dwuramiennym, wieloośrodkowym), w którym oceniano skuteczności probiotyku <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001 vs. placebo u niemowląt między 23 a 30 t.c. w celu zmniejszenia NEC, sepsy o późnym początku i zgonu. Nie stwierdzono różnic</p>



Nazwa dokumentu	Zalecenia
	<p>w pierwszorzędnym p.k. dotyczących NEC (RR, 0,93; 95% CI, 0,68–1,27), sepsy (RR, 0,97; 95% CI, 0,73–1,29) lub zgonu (RR, 0,93; 95% CI, 0,67–1,30) przed wypisem ze szpitala.</p> <p>W badaniu ProPremis (RCT, dwuramiennym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym), w którym oceniano skuteczność kombinacji probiotyków (<i>Bifidobacterium infantis</i>, <i>Streptococcus thermophilus</i> i <i>Bifidobacterium lactis</i>) vs. placebo (maltodekstryna) u niemowląt urodzonych przed 32 t.c. o masie ciała &lt;1500 g, nie stwierdzono różnicy w p.k. dotyczącym sepsy o późnym początku; zapadalność NEC (Bell <math>\geq 2</math>) uległa zmniejszeniu (2,0% vs. 4,4%) u niemowląt losowo przydzielonych do otrzymywania kombinacji probiotyków (RR, 0,46; 95% CI, 0,23–0,93). We wcześniej analizie podgrup niemowląt urodzonych poniżej 28 tygodnia ciąży i masie urodzeniowej &lt;1000 g nie stwierdzono różnicy w zapadalności NEC.</p> <p>Zidentyfikowano i opisano liczne ograniczenia badań.</p>
<p><b>CPS 2022</b> <b>Kanada</b></p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny literatury i opinii ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> działalność CPS jest finansowana z różnych źródeł, w tym ze składek członkowskich, dochodów z wydarzeń w zakresie ustawicznego kształcenia medycznego, konferencji, publikacji, dotacji od osób fizycznych, fundacji i korporacji, a także dotacji rządowych.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania probiotyków w populacji pediatrycznej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Kombinacje probiotyków mogą być korzystne w zmniejszaniu zapadalności na NEC u wcześniaków o masie ciała &gt; 1000 g, ale wydaje się, że nie mają wpływu na śmiertelność z powodu NEC.</u></li> <li>Istnieją wystarczające dowody potwierdzające stosowanie kombinacji probiotyków wieloszczepowych w celu zmniejszenia ryzyka śmiertelności u wcześniaków i noworodków LBW (&lt; 2500 g) z sepsą.</li> </ul> <p><i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów naukowych.</i></p> <p>Dowody stanowiące podstawę wydania rekomendacji: Do przeglądu włączono siedemnaście badań dotyczących wpływu probiotyków na NEC u noworodków. <u>Żadne z RCT nie wykazało znaczących korzyści ze stosowania probiotyków w zmniejszaniu NEC</u> (prowadzącego do operacji lub zgonu). Siedem z dziewięciu metaanaliz wykazało zmniejszenie NEC u niemowląt otrzymujących probiotyki, co sugeruje korzystny efekt, który mógł nie zostać odzwierciedlony w RCT ze względu na mniejszą wielkość próby.</p> <p>Chociaż niektóre badania wykazały, że poszczególne szczepy probiotyczne są korzystne, liczne metaanalizy wykazały większą korzyść w przypadku kombinacji probiotyków, w tym metaanaliza z <i>Cochrane review</i> 2014 r. Trzy publikacje wykazały, że probiotyki były korzystne w zmniejszaniu NEC u niemowląt VLBW (&lt;1500 g), ale nie u niemowląt ELBW (&lt;1000 g). Przegląd Cochrane był jedynym badaniem, które wykazało zmniejszenie śmiertelności z powodu NEC w wyniku stosowania probiotyków.</p>
<p><b>AGA 2020</b> <b>USA</b></p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd literatury ze szczegółową syntezą dowodów naukowych.</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Zastosowanie probiotyków w profilaktyce NEC</b></p> <p>W przypadku wcześniaków (wiek ciążowy &lt;37 tyg.) i noworodków z niską masą urodzeniową sugeruje się stosowanie kombinacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u><i>Lactobacillus spp.</i> i <i>Bifidobacterium spp.</i> (<i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103 i <i>B. longum subsp. infantis</i>; lub <i>L. casei</i> i <i>B. breve</i>; lub <i>L. rhamnosus</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. casei</i>, <i>B. longum subsp. infantis</i>, <i>B. bifidum</i> i <i>B. longum subsp. longum</i>; lub <i>L. acidophilus</i> i <i>B. longum subsp. infantis</i>; lub <i>L. acidophilus</i> i <i>B. bifidum</i>; lub <i>L. rhamnosus</i> ATCC53103 i <i>B. longum Reuter</i> ATCC BAA-999; lub <i>L. acidophilus</i>, <i>B. bifidum</i>, <i>B. Animalis subsp. lactis</i> i <i>B. longum subsp. longum</i>) lub</u></li> <li><u><i>B. Animalis subsp. lactis</i> (w tym DSM 15954) lub</u></li> <li><u><i>L. reuteri</i> (DSM 17938 lub ATCC 55730) lub</u></li> <li><u><i>L. rhamnosus</i> (ATCC 53103 lub ATC A07FA lub LCR 35);</u></li> </ul> <p>zamiast niestosowania i stosowania innych probiotyków. (<i>siła zaleceń: warunkowe; jakość dowodów naukowych: umiarkowana/wysoka</i>)</p> <p><i>Siła zaleceń (dla klinicysty):</i> <i>Silna – większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania. Formalne pomoce w podejmowaniu decyzji prawdopodobnie nie będą potrzebne, aby pomóc jednostkom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich wartościami i preferencjami</i> <i>Warunkowa – Dla różnych pacjentów odpowiednie będą różne opcje. Pomoce decyzyjne mogą być przydatne, pomagając jednostkom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich wartościami i preferencjami. Lekarze powinni spodziewać się, że pracując nad podjęciem decyzji, spędzą więcej czasu z pacjentami</i></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i> <i>Wysoka – jesteśmy pewni, że rzeczywisty efekt jest bliski efektowi szacunkowemu</i> <i>Umiarkowana – jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu. Prawdziwy efekt będzie prawdopodobnie bliski szacunkowi, ale istnieje możliwość, że będzie zasadniczo inny</i></p>
<p><b>TNS 2021</b> <b>Turcja</b></p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd literatury</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące strategii profilaktyki NEC</b></p> <p>Niski poziom rekomendacji dotyczącej stosowania probiotyków ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności u wcześniaków &lt;1000 g i brak pewności co do najkorzystniejszej kombinacji szczepów) (<i>siła zaleceń: opcjonalna</i>)</p> <p><b>Profilaktyka NEC (alternatywne technologie)</b></p> <p>kortykosteroidy stosowane przed porodem (<i>siła zaleceń: silne zalecenie</i>), Karmienie mlekiem matki lub dawczyni, gdy mleko matki nie jest dostępne (<i>siła zaleceń: silne zalecenie</i>), Utrzymywanie saturacji na poziomie 91-95% (<i>siła zaleceń: silne zalecenie</i>),</p>

Nazwa dokumentu	Zalecenia
	<p>Leczenie przetrwałego przewodu tętniczego ibuprofenem (paracetamolem) (<i>siła zaleceń: silne zalecenie</i>),</p> <p>Korzystanie ze standardowych protokołów żywienia dojelitowego (<i>siła zaleceń: zalecane</i>)</p> <p>Przerwanie żywienia dojelitowego podczas transfuzji erytrocytów (<i>siła zaleceń: zalecane</i>)</p> <p>Ograniczenie antybiotykoterapii empirycznej do &lt;5 dni (hodowla) (<i>siła zaleceń: opcjonalnie</i>)</p> <p>Ograniczone stosowanie blokerów H2 (<i>siła zaleceń: opcjonalnie</i>)</p> <p>Stosowanie probiotyków (<i>siła zaleceń: opcjonalnie</i>)</p> <p>Stosowanie laktoferyny (<i>siła zaleceń: opcjonalnie</i>)</p> <p><i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów naukowych.</i></p>
<p><b>WHO 2023</b></p> <p><b>Świat</b></p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny i opinie ekspertów.</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące karmienia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Wieloskładnikowe wzbogacanie mleka kobiecego nie jest rutynowo zalecane u wszystkich wcześniaków lub noworodków z niską masą ciała, ale może zostać rozważone u skrajnych wcześniaków (&lt;32 tygodnia ciąży) lub niemowląt z VLBW (&lt;1500 g), karmionych mlekiem matki lub mlekiem dawcy (siła zaleceń: warunkowe; jakość dowodów naukowych: umiarkowana do niskiej).</u></li> <li>• Jeżeli mleko matki lub mleko od dawczyń nie jest dostępne, można rozważyć mleko modyfikowane dla wcześniaków &lt;32. t.c. (<i>siła zaleceń: warunkowe; jakość dowodów naukowych: niska</i>).</li> </ul> <p><b>Rekomendacje dotyczące probiotyków</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Można rozważyć stosowanie probiotyków u wcześniaków karmionych mlekiem ludzkim &lt;32 t.c. (<i>siła zaleceń: warunkowe; jakość dowodów naukowych: umiarkowana</i>).</li> </ul> <p>Uzasadnienie dla wydanej rekomendacji:</p> <p>Bilans dowodów wykazał umiarkowane korzyści dla zmniejszenia śmiertelności NEC i zakażeń inwazyjnych w badaniach wcześniaków &lt;32 t.c., bez dowodów na szkodliwość. Istnieje niepewność związana ze zmiennością szczepów probiotyków ocenianych w badaniach, a dowody na długoterminową szkodliwość były ograniczone. Komitet tworzący wytyczne nie wydał zaleceń dotyczących rodzaju probiotyku, postaci (np. proszek lub krople), dawki, czasu lub okresu podawania probiotyku, ale sugeruje, że należy stosować wyłącznie probiotyki dedykowane dla wcześniaków lub noworodków z niską masą urodzeniową, które otrzymały krajową rejestrację, z jasnymi instrukcjami dotyczącymi bezpiecznego stosowania, przy wspólnym podejmowaniu decyzji z rodzicami. Biorąc pod uwagę ograniczone dane, nie wprowadzono zalecenia dla noworodków &gt;32 wieku ciążowego ani dla noworodków karmionych wyłącznie mlekiem modyfikowanym.</p> <p><i>Siła zaleceń (dla klinicysty):</i>  <i>Silna „Zalecamy” – większość pacjentów powinna otrzymać zalecany sposób postępowania</i>  <i>Warunkowa „Sugerujemy” – różne wybory będą odpowiednie dla różnych pacjentów. Pacjenci będą potrzebować pomocy w podjęciu decyzji dotyczącej postępowania zgodnie z ich wartościami i preferencjami</i>  <i>Siła zaleceń (dla decydenta):</i>  <i>Silna „Zalecamy” – zalecenie może zostać przyjęte jako polityka zdrowotna w większości sytuacji</i>  <i>Warunkowa „Sugerujemy” – potrzebna jest szeroko zakrojona debata i zaangażowanie zainteresowanych stron</i></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych (GRADE wg tłumaczenia AOTMiT 2018):</i>  <i>Umiarkowana – umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt interwencji może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić</i>  <i>Niska – zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego</i></p>

## Podsumowanie

Odnaleziono siedem wytycznych dotyczących stosowania probiotyków u wcześniaków i/lub noworodków z niską masą urodzeniową (ESPGHAN 2022, ESPGHAN 2020, AAP 2021, CPS 2022, AGA 2020, TNS 2021, WHO 2023).

Zastosowanie probiotyków może być korzystne w zapobieganiu NEC (CPS 2022, ESPGHAN 2022, TNS 2021, ESPGHAN 2020, AGA 2020, WHO 2023) u noworodków:

- <37 tygodnia (CPS 2022, AGA 2020, TNS 2021),
- <32 tygodnia ciąży (ESPGHAN 2020, WHO 2023),
- noworodków z niską masą urodzeniową (CPS 2022, AGA 2020),
- o masie ciała > 1000 g (CPS 2022).

Wytyczne, które odnoszą się do stosowania probiotyków u wcześniaków z masą urodzeniową <1000 g (AAP 2021, CPS 2022, TNS 2021) nie wskazują na zasadność stosowania probiotyków w tej grupie pacjentów. Ponadto, *American Academy of Pediatrics* wskazuje, że obecne dowody nie potwierdzają rutynowego, powszechnego podawania probiotyków wcześniakom (szczególnie tym z masą urodzeniową <1000 g) (AAP 2021).

Zalecenia dotyczące zastosowania rodzajów szczepów probiotycznych są zróżnicowane. Część dokumentów nie wskazuje konkretnych szczepów (WHO 2023, CPS 2022, AAP 2021, TNS 2021).

Szczepy i ich kombinacje wskazane w wytycznych jako rekomendowane warunkowo:

- *L rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) w dawce od  $1 \times 10^9$  CFU do  $6 \times 10^9$  CFU (ESPGHAN 2022, ESPGHAN 2020, AGA 2020),
- *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 i *Str thermophilus* TH-4 w dawce od 3,0 do  $3,5 \times 10^8$  CFU każdego szczepu (ESPGHAN 2022, ESPGHAN 2020),
- *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacterium spp.* (*L rhamnosus* ATCC 53103 i *B longum subsp infantis*; lub *L casei* i *B breve*; lub *L rhamnosus*, *L acidophilus*, *L casei*, *B longum subsp infantis*, *B bifidum* i *B longum subsp longum*; lub *L acidophilus* i *B longum subsp infantis*; lub *L acidophilus* i *B bifidum*; lub *L rhamnosus* ATCC53103 i *B longum Reuter* ATCC BAA-999; lub *L acidophilus*, *B bifidum*, *B Animalis subsp lactis* i *B longum subsp longum*) (AGA 2020), lub
- *B Animalis subsp lactis* (w tym DSM 15954) (AGA 2020), lub
- *L reuteri* (DSM 17938 lub ATCC 55730) (AGA 2020), lub
- *L rhamnosus* (ATC A07FA lub LCR 35) (AGA 2020).

Panel ekspertów ESPGHAN warunkowo zaleca, aby rozważając zastosowanie probiotyków, wybrać szczep lub kombinację szczepów o udowodnionej skuteczności i ustalonym profilu bezpieczeństwa, a nie rozważać podanie wielu szczepów z różnych rodzajów (ESPGHAN 2020). Nie wskazuje się jednoznacznie optymalnego rozpoczęcia ani długości probiotykoterapii (ESPGHAN 2020, WHO 2023).

Wytyczne ESPGHAN 2020 określają warunki bezpieczeństwa, które muszą spełniać planowane do zastosowania probiotyki:

- szczepy probiotyczne, które nie wytwarzają D-mleczanu, ponieważ jego potencjalne ryzyko lub bezpieczeństwo nie zostało odpowiednio zbadane u wcześniaków i pozostaje niepewne,
- stosowanie wyłącznie szczepów pozbawionych plazmidów zawierających transferowalne geny oporności na antybiotyki,
- stosowanie wyłącznie produktów probiotycznych wytwarzanych zgodnie z GMP w celu zapewnienia prawidłowej identyfikacji szczepu i braku zanieczyszczeń.

Podanie probiotyków wcześniakom powinno zostać skonsultowane przez świadczeniodawcę z rodzicem/rodzicami ze wskazaniem potencjalnych ryzyk i korzyści wynikających z terapii oraz potwierdzone świadomą zgodą (ESPGHAN 2020, AAP 2021, WHO 2023).

## 4.5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania raportu analitycznego (26.06.2024 r.) otrzymano opinie od czterech ekspertów klinicznych. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych wniosków z przekazanych opinii. Pełne zestawienie otrzymanych opinii znajduje się w Załącznikach (rozdział 11).

Tabela 8. Opinie eksperckie

Obszar	Podsumowanie opinii ekspertów
Zasadność stosowania ocenianego świadczenia u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g	<p><b>Stanowisko pozytywne (4 ekspertów):</b> Oceniane świadczenie powinno być stosowane u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g.</p> <p><u>Uzasadnienia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekspert 1: zmniejszenie ryzyka zgonu lub zmian martwiczo-zapalnych, w ciężkich przypadkach wymagających interwencji chirurgicznej i resekcji jelit i/lub powikłań krótkoterminowych (np. pozapalna niedrożność jelit i powikłania zmian zapalnych w narządach odległych, np. OUN) oraz powikłań odległych w czasie, jak zespół krótkiego jelita, zaburzenia żywienia i rozwoju [prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich]</li> <li>• Ekspert 2: Wyniki badań z randomizacją wykazały, że stosowanie preparatu zawierające <i>B. infantis</i> Bb-02, <i>B. lactis</i> Bb-12 i <i>Str. thermophilus</i> TH-4 w dawce <math>3-3,5 \times 10^8</math> CFU (każdego szczepu) wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia NEC w stadium 2 lub 3 (RR: 0,29 [95% CI: 0,073–0,78]). Postępowanie takie jest zgodne z zaleceniami ESPGHAN [prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska].</li> </ul>

Obszar	Podsumowanie opinii ekspertów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekspert 3: doniesienia europejskich i międzynarodowych stowarzyszeń eksperckich dot. profilaktyki NEC. Dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną probiotyków w zapobieganiu NEC. Probiotyk wybrany do profilaktyki NEC powinien spełniać najwyższe standardy bezpieczeństwa, a zawarte w nim szczepy probiotyczne muszą wykazywać skuteczność kliniczną w badanej populacji [dr hab. Dominika Maciejewska-Markiewicz]</li> <li>Ekspert 4: NEC najczęściej występuje w tej grupie noworodków [dr hab. Renata Bokinić]</li> </ul>
Rozpoznanie wg ICD-10	ICD-10 (zgodnie z KŚOZ): <b>P05.0, P05.1, P05.9, P07.0, P07.1, P07.2, P07.3</b> (3 ekspertów) ICD-10 (wybrane): P05.0, P07.0, P07.2 (1 ekspert)
Populacja docelowa	<p><b>Eksperti wskazali na zasadność stosowania probiotyków u wszystkich wcześniaków z masą urodzeniową &lt;1500 g (4 ekspertów)</b></p> <p>Jako dodatkowe szczególne kryteria zastosowania ocenianego świadczenia wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>grupę szczególnego ryzyka, tj. wcześniaki leczone intensywnymi metodami i z nietolerancją żywienia (1 ekspert),</li> <li>grupę skrajnie niedojrzałych wcześniaków (urodzonych przed 28. t.c. z masą ciała &lt;1000 g), (1 ekspert) / zgodnie z zaleceniami ESPGHAN, konieczność prowadzenia dalszych badań obejmuje grupę wcześniaków urodzonych przed 28. t.c. z m.c. &lt;1000 g, w której ryzyko NEC i zgonu jest największe (1 ekspert),</li> <li>dzieci, które są/były eksponowane na następujące czynniki: niedotlenienie, uszkodzenie błony śluzowej jelit, długotrwałą antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania (1 ekspert),</li> <li>profilaktyczna probiotykoterapia NEC nie powinna być stosowana w przypadku bardzo ciężkiego stanu dziecka lub wystąpienia sepsy (1 ekspert).</li> </ul>
Częstość występowania i śmiertelność NEC u wcześniaków z masą urodzeniową < 1500 g	<p><b>Częstość występowania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5-10% (1 ekspert),</li> <li>8-11% (noworodki urodzone w 22-28 t.c. i z masą &lt;1000g), 2-7,5% (noworodki urodzone &lt;32 t.c. i z masą &lt;1600g) (1 ekspert).</li> <li>8% wszystkich przyjęć do OITN, 5% u noworodków z małą masą ciała (1 ekspert).</li> </ul> <p><b>Śmiertelność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>20-30% (1 ekspert),</li> <li>20-45% (1 ekspert),</li> <li>do 50% (2 ekspertów).</li> </ul>
Skutki następstw NEC	Przedwczesny zgon (4 ekspertów), niezdolność do samodzielnej egzystencji (4 ekspertów), niezdolność do pracy (3 ekspertów), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba (4 ekspertów), obniżenie jakości życia (4 ekspertów)
Istotność ocenianego świadczenia	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia (2 ekspertów), ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia (3 ekspertów), zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi (4 ekspertów), poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość (4 ekspertów)
Technologie alternatywne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pokarm kobiecy (2 ekspertów), stosowane u ok. 60-80% (1 ekspert).</li> <li>Żywienie dojelitowe mlekiem matki/mlekiem od dawczyni (1 ekspert)</li> <li>Brak sprawdzonych i skutecznych technologii; brak aktywnych technologii poza leczeniem operacyjnym polegającym na usunięciu martwiczo zmienionego jelita (2 ekspertów).</li> <li>Pokarm kobiecy i żywienie dojelitowe mlekiem matki/mlekiem od dawczyni wskazano jako najtańsze technologie alternatywne.</li> </ul>
Czy ProPrams jest jedynym produktem spełniającym kryteria ESPGHAN?	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tak</b>, jest jedynym, który może być stosowany w ramach ocenianej technologii medycznej (2 ekspertów).</li> <li>Uzasadnienie: stosowane [w aktualnej praktyce klinicznej] produkty probiotyczne są produktami jednoszczepowymi.</li> <li><b>Nie</b>, są inne produkty stosowane w ramach ocenianej technologii medycznej (2 ekspertów): <b>L. rhamnosus GG ATCC 53103</b> (2 ekspertów) – w dawce od 1 x 10<sup>9</sup> CFU do 6 x 10<sup>9</sup> CFU (1 ekspert) oraz preparat <b>LoGGic+</b> (1 ekspert).</li> </ul>
Poprawność brzmienia wnioskowanego świadczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tak</b>, nazwa wymaga zmiany (2 ekspertów) Propozycja: zasadne byłoby podanie nazw konkretnych szczepów (<i>Bifidobacterium infantis</i> BB-02, <i>B. lactis</i> BB-12 i <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4) ze względu na fakt, że właściwości probiotyków są szczepozależne. (1 ekspert)</li> <li><b>Nie</b>, nazwa nie wymaga zmiany (2 ekspert)</li> </ul>
Stosowanie wnioskowanej technologii w ośrodkach w Polsce	<p><b>Technologia jest stosowana w ośrodkach w Polsce (4 ekspertów)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie wskazano ośrodków (2 ekspertów), odpowiedź argumentując, że technologia jest stosowana sporadycznie, a postępowanie zależy od ośrodka.</li> <li>Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy oraz Wielospecjalistyczny Szpital Miejski w Bydgoszczy (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATC A07FA) (1 ekspert)</li> <li>Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka WUM stosowany jest jednoszczepowy produkt Lacto DR (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG) (1 ekspert)</li> </ul>
Średnia długość probiotykoterapii w	długość terapii dobierana jest indywidualnie w zależności od wieku płodowego dziecka przy urodzeniu zwykle do czasu urodzenia o czasie, czyli np.: dla dziecka urodzonego w 24 tygodniu ciąży 16 tygodni (1 ekspert),

Obszar	Podsumowanie opinii ekspertów
oceniąnym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>dostępne dane nie wskazują jednoznacznie na optymalny moment rozpoczęcia podawania probiotyków oraz czas jego trwania (1 ekspert),</li> <li>28-42 dni lub do momentu wypisu ze szpitala (1 ekspert)</li> <li>od 4 do 12 tygodni (zależy od wieku ciążowego) (1 ekspert)</li> </ul>
Warunki organizacyjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>wprowadzeniu probiotyku należy poinformować miejscowych mikrobiologów (1 ekspert)</li> <li>należy przekazywać rodzicom wcześniaków odpowiednią informację, która pozwoli im zrozumieć potencjalne korzyści i zagrożenia związanych z podawaniem probiotyków (1 ekspert)</li> </ul>
Finansowanie technologii w innych krajach	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie wskazano (3 ekspertów)</li> <li>ProPrems stosowany jest w ponad 160 szpitalach na całym świecie (w tym praktycznie większość krajów europejskich). Ekspert nie wskazał, czy probiotyki są w innych krajach finansowane ze środków publicznych (1 ekspert).</li> </ul>

**Skróty:** KŚOZ, Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej; NEC, martwicze zapalenie jelit.

### Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych

- Eksperti kliniczni wskazali, że oceniane świadczenie powinno być finansowane ze środków publicznych, ze względu na skuteczność w zmniejszaniu częstości występowania NEC, ryzyka zgonu lub zmian martwiczo-zapalnych. Świadczenie powinno być dedykowane wszystkim wcześniakom z masą urodzeniową <1500 g oraz - według większości ekspertów - z rozpoznaniem ICD-10: P05.0, P05.1, P05.9, P07.0, P07.1, P07.2, P07.3.
  - Jako szczególne kryteria kwalifikacji do probiotykoterapii wskazano wcześniaki leczone intensywnymi metodami i z nietolerancją żywienia, wcześniaki eksponowane na następujące czynniki: niedotlenienie, uszkodzenie błony śluzowej jelit, długotrwałą antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania.
  - Podkreślono konieczność prowadzenia dalszych badań obejmując grupę wcześniaków urodzonych przed 28. t.c. z m.c. <1000 g, w której ryzyko NEC i zgonu jest największe. Wskazano, że profilaktyczna probiotykoterapia NEC nie powinna być stosowana w przypadku bardzo ciężkiego stanu dziecka lub wystąpienia sepsy.
  - Według ekspertów skuteczność terapii jest szczepozależna; rekomendowane jest podawanie probiotyków wyłącznie o udokumentowanej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie. ProPrems (produkt trójszczepowy) nie jest jedynym produktem spełniającym kryteria ESPGHAN.
  - Wskazane przez ekspertów technologie alternatywne to: pokarm kobiecy i żywienie dojelitowe mlekiem matki lub mlekiem od dawczyni, probiotyki o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie (wskazano na stosowanie w wybranych ośrodkach w Polsce *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* ATC A07FA).
- Według części ekspertów zasadna byłaby zmiana nazwy ocenianego świadczenia oraz doprecyzowanie nazw konkretnych szczepów.

## 4.6. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem

Zasadność zakwalifikowania produktu probiotycznego w zapobieganiu NEC nie była dotąd przedmiotem oceny Agencji. Agencja nie oceniała również innych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

## 4.7. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

Zgodnie z piśmiennictwem, aktualne postępowanie w zapobieganiu NEC, obejmuje **karmienie mlekiem matki** (ang. *Expressed Breast Milk*, EBM) lub **karmienie mlekiem od dawczyni** (ang. *Donor Human Breast Milk*, DHBM) lub następujące technologie medyczne:

- dojelitowe żywienie** (ang. *enteral feeding*, EN) **wyłącznie mlekiem matki**, (KŚOZ)
- dojelitowe żywienie mlekiem matki od dawczyni** (w porównaniu DHBM z mlekiem modyfikowanym wykazano, iż stosowanie DHBM jako jedyne źródło EN zmniejsza ryzyko rozwoju NEC o 79%. [Christian 2018]), (KŚOZ)
- zastosowanie probiotyków** (poniżej zamieszczono szczepy i ich kombinacje wskazane w wytycznych klinicznych jako rekomendowane warunkowo; patrz rozdział 4.4.:

- *L rhamnosus* ATCC 53103 w dawce od  $1 \times 10^9$  CFU do  $6 \times 10^9$  CFU (ESPGHAN 2022, ESPGHAN 2020, AGA 2020),
- *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 i *Str thermophilus* TH-4 w dawce od  $3,0$  do  $3,5 \times 10^8$  CFU każdego szczepu (ESPGHAN 2022, ESPGHAN 2020),
- *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp. (*L rhamnosus* ATCC 53103 i *B longum* subsp *infantis*; lub *L casei* i *B breve*; lub *L rhamnosus*, *L acidophilus*, *L casei*, *B longum* subsp *infantis*, *B bifidum* i *B longum* subsp *longum*; lub *L acidophilus* i *B longum* subsp *infantis*; lub *L acidophilus* i *B bifidum*; lub *L rhamnosus* ATCC53103 i *B longum* Reuter ATCC BAA-999; lub *L acidophilus*, *B bifidum*, *B Animalis* subsp *lactis* i *B longum* subsp *longum*) (AGA 2020), lub
- *B Animalis* subsp *lactis* (w tym DSM 15954) (AGA 2020), lub
- *L reuteri* (DSM 17938 lub ATCC 55730) (AGA 2020), lub
- *L rhamnosus* (ATC A07FA lub LCR 35) (AGA 2020).
- **sterydy podane prenatalnie** w sytuacji zagrażającego porodu przedwczesnego (stymulujące dojrzewanie przewodu pokarmowego) (TNS 2021)
- **laktoferyny** (TNS 2021).

Wytyczne postępowania wskazują również na:

- utrzymanie saturacji na poziomie 91-95% (TNS 2021),
- leczenie przetrwałego przewodu tętniczego ibuprofenem (paracetamolem) (TNS 2021),
- ograniczenie antybiotykoterapii empirycznej do <5 dni (hodowla) (TNS 2021),
- ograniczone stosowanie blokerów H2 (TNS 2021).

Należy zaznaczyć, że sposób postępowania w probiotykoterapii nie jest wystandaryzowany i różni się w poszczególnych placówkach medycznych. Według KŚOZ i wytycznych klinicznych każdy produkt probiotyczny należy oceniać indywidualnie w oparciu o opublikowane badania, ponieważ działanie probiotyków jest szczepozależne.

## 5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 5.1. Metodyka

Celem odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania probiotyków w profilaktyce NEC u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g przeprowadzono przegląd systematyczny literatury.

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa poszukiwano odpowiedzi na następujące pytania badawcze:

- 1) Czy trójszczepowy produkt probiotyczny *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* wykazuje wyższą skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo względem placebo lub braku suplementacji probiotycznej w ocenianym wskazaniu?
- 2) Czy trójszczepowy produkt probiotyczny *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* wykazuje wyższą skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo względem innych szczepów lub kombinacji szczepów probiotycznych w ocenianym wskazaniu?

W ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, poszukiwano odpowiedzi na pytanie, jaka jest skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo szczepów lub kombinacji szczepów innych niż trójszczepowe produkty probiotyczne *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* w ocenianym wskazaniu?

Wyszukiwanie przeprowadzono 04.06.2024 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) i Cochrane. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załącznikach do niniejszego raportu (Załącznik 2). Selekcja publikacji została przeprowadzona niezależnie przez dwóch analityków, a rozbieżności były rozstrzygane drogą konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Nie ograniczono przeglądu do konkretnego szczepu lub kombinacji szczepów probiotycznych w ramieniu kontrolnym, ze względu na:

- wyniki przeglądu wytycznych klinicznych (patrz rozdział 4.4), w ramach których zidentyfikowano wiele, warunkowo rekomendowanych alternatywnych probiotyków;
- informacje pozyskane z opinii eksperckich, w których wskazano na stosowanie w praktyce klinicznej w wybranych ośrodkach w Polsce szczepów bakterii innych niż wskazuje warunkowana rekomendacja ESPGHAN 2022, ESPGHAN 2020. Wyszukiwanie ograniczono do badań opublikowanych od 01.01.2014 r.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja docelowa</b>	Noworodki urodzone przedwcześnie z masą urodzeniową $\leq 1500$ g. Włączone zostaną publikacje, w których wskazana populacja stanowi $\geq 51\%$ populacji.	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Probiotyki w profilaktyce martwiczego zapalenia jelit (NEC): <ul style="list-style-type: none"> <li>• probiotyki trójszczepowe, spełniające kryteria ESPGHAN (<i>Bifidobacterium infantis</i> Bb-02, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 i <i>Str thermophilus</i> TH-4),</li> <li>• inne probiotyki zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej.</li> </ul>	Interwencja inna niż określona w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probiotyki zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej inne niż trójszczepowe, spełniające kryteria ESPGHAN (<i>Bifidobacterium infantis</i> Bb-02, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 i <i>Str thermophilus</i> TH-4)</li> <li>• lub placebo lub brak probiotyku.</li> </ul>	-
<b>Punkty końcowe</b>	Co najmniej jeden punkt końcowy kluczowy do oceny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczności klinicznej interwencji: wystąpienie NEC, śmiertelność ogólna, śmiertelność z powodu NEC, czas hospitalizacji od urodzenia, koszty</li> </ul>	-

	<p>związane z leczeniem NEC, koszty pobytu w szpitalu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwa interwencji: skutki uboczne i zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	
<b>Typ publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności - badania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).</li> <li>• Gdyby nie odnaleziono opracowań wtórnych, włączone zostaną badania pierwotne, w pierwszej kolejności randomizowane badania kontrolowane, następnie badania z grupą kontrolną bez randomizacji.</li> </ul>	<p>Badania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeden autor</li> <li>• wyszukiwanie tylko w jednej bazie danych</li> <li>• artykuły poglądowe</li> </ul> <p>Badania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne badania jednoramienne</li> <li>• retrospektywne badania jednoramienne</li> <li>• analizy post-hoc</li> <li>• badania opisowe typu opis przypadku, opis serii przypadków,</li> <li>• badania in vitro i na zwierzętach</li> </ul>
<b>Inne kryteria</b>	<p>Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim</p>	<p>Publikacje w innych językach, abstrakty/postery konferencyjne.</p>

## 5.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Po analizie abstraktów zidentyfikowano 33 przeglądy systematyczne. Do analizy włączono najbardziej aktualne, obejmujące największą liczbę badań oraz najbardziej liczną populację opracowania wtórne. Ostatecznie włączono dwa przeglądy systematyczne: przegląd systematyczny z metaanalizą (Sharif 2023) oraz przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Chi 2021).

W przeglądzie Sharif 2023 oceniano wpływ suplementacji probiotykami na ryzyko wystąpienia NEC oraz śmiertelności u skrajnych wcześniaków (urodzonych przed 32 t.c.) i noworodków z bardzo niską masą ciała (ważących <1500 g przy urodzeniu). Do przeglądu Sharif 2023 włączono 60 badań (57 badań RCT i 3 quazi-RCT), w których oceniano skuteczność zastosowania suplementacji probiotycznej w porównaniu do placebo (PLB) lub braku suplementacji.

W przeglądzie Chi 2021 oceniano wpływ suplementacji probiotykami na ryzyko wystąpienia NEC oraz śmiertelności u wcześniaków (urodzonych przed 37 t.c.) i noworodków z masą ciała <2500 g przy urodzeniu (przy czym zdecydowaną większość populacji stanowiły noworodki o masie urodzeniowej <1500g), celem określenia optymalnej interwencji probiotycznej. Do przeglądu Chi 2021 włączono 45 badań RCT, w których oceniano skuteczność zastosowania suplementacji probiotycznej w porównaniu do innego probiotyku lub PLB lub nystatyny.

Charakterystyka punktów końcowych została przedstawiona w poniższej tabeli opracowanej na podstawie włączonych do analizy publikacji.

Tabela 10. Charakterystyka punktów końcowych

Punkt końcowy		Kategoria	Charakterystyka	
Skrót	Pełna nazwa		Sharif 2023	Chi 2021
<b>Martwicze zapalenie jelit (NEC)</b>	Martwicze zapalenie jelit (przed wypisaniem ze szpitala) ang. <i>Necrotising enterocolitis (before hospital discharge)</i>	Klinicznie istotny punkt końcowy	<b>Pierwszorzędowy p.k.</b> NEC potwierdzony podczas operacji lub autopsji lub przy użyciu wskazanych standardowych kryteriów klinicznych i radiologicznych.	<b>Pierwszorzędowy p.k.</b> ≥2 stopień NEC
<b>Śmiertelność z dowolnej przyczyny</b>	Śmiertelność z dowolnej przyczyny (przed wypisem ze szpitala) ang. <i>All-cause mortality (before hospital discharge)</i>	Klinicznie istotny punkt końcowy	<b>Pierwszorzędowy p.k.</b> Liczba zgonów.	<b>Pierwszorzędowy p.k.</b> Liczba zgonów.
<b>Zakażenie inwazyjne o późnym początku</b>	Zakażenie inwazyjne o późnym początku (przed wypisem ze szpitala), ang. <i>Late-onset invasive infection (before hospital discharge)</i>	Klinicznie istotny punkt końcowy	<b>Drugorzędowy p.k.</b> Zakażenie określone na podstawie hodowli bakterii lub grzybów z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego lub z sterylnej przestrzeni ciała (od 48 godzin po urodzeniu do wypisu ze szpitala).	Nie dotyczy



Punkt końcowy		Kategoria	Charakterystyka	
Skrót	Pełna nazwa		Sharif 2023	Chi 2021
<b>Zaburzenia neurorozwojowe</b>	Zaburzenia neurorozwojowe (od 18 miesięcy do 3 lat) ang. <i>Neurodevelopmental impairment (18 months to 3 years)</i>	Klinicznie istotny punkt końcowy	<b>Drugorzędowy p.k.</b> Zaburzenia oceniane za pomocą zwalidowanego testu po 12 msc. Od urodzenia (oceny neurologiczne, wyniki rozwojowe i klasyfikacje niepełnosprawności, w tym porażenie mózgowe oraz zaburzenia słuchu i wzroku).	Nie dotyczy
<b>Czas hospitalizacji od urodzenia</b>	-	Surogat	<b>Drugorzędowy p.k.</b> Pomiar w dniach.	<b>Drugorzędowy p.k.</b> (nie przedstawiono wyników w raporcie Agencji)

### Ocena jakości włączonych dowodów naukowych

Ocenę jakości przeglądów systematycznych wykonano w skali AMSTAR 2. Jakość metodologiczną przeglądów oceniono odpowiednio jako:

- Sharif 2023 – **wysoka** (główne zastrzeżenia obejmowały brak informacji o przeglądzie szarej literatury i brak informacji o prowadzeniu konsultacji eksperckich);
- Chi 2021 – **niska** (główne zastrzeżenia obejmowały brak określonych kryteriów wykluczenia publikacji, brak listy wykluczonych publikacji pełnotekstowych wraz z uzasadnieniem, brak wskazanych źródeł finansowania włączonych publikacji, brak informacji o przeglądzie szarej literatury i prowadzeniu konsultacji eksperckich).

Charakterystykę ww. badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka publikacji (Sharif 2023, Chi 2021)

Badanie	Kryteria selekcji	Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie
<p><b>Sharif 2023</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> źródła wewnętrzne (<i>Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. Faculty of Medicine. Pontificia Universidad Javeriana, Colombia</i>) i zewnętrzne (<i>Vermont Oxford Network, USA</i>)</p> <p><u>Cel:</u> Określenie wpływu suplementacji probiotyków na ryzyko wystąpienia NEC oraz związanej z nim śmiertelności i zachorowalności u skrajnych wcześniaków lub noworodków z bardzo niską masą urodzeniową</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do lipca 2022 r.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> CENTRAL, Medline (via Pubmed), Embase, baza danych Maternity and Infant Care, CINAHL, bazy danych badań klinicznych (clinicaltrials.gov, trialsearch.who.int, www.isrctn.com)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p>	<p><u>Populacja:</u> skrajne wcześniaki (urodzone przed 32 t.c.) i noworodki z bardzo niską masą ciała (ważących &lt;1500 g przy urodzeniu)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT i quasi-RCT porównujące probiotyki z placebo lub bez probiotyków u skrajnych wcześniaków (urodzonych przed 32 t.c.) i niemowląt VLBW (ważących &lt;1500 g przy urodzeniu)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nieodpowiednia populacja (większość uczestników nie była bardzo wcześniakami lub VLBW), nieodpowiednia interwencja (prebiotyki lub synbiotyki), nieodpowiedni rodzaj badań (nie RCT), opracowania wtórne włączonych badań</p> <p><u>Interwencja:</u> zastosowanie probiotyków Preparaty probiotyczne zostały sklasyfikowane na poziomie rodzaju szczepu (<i>Bifidobacterium spp.</i>, <i>Lactobacillus spp.</i>, <i>Sacchromyces spp.</i>, <i>Streptococcal spp.</i>, inne i ich kombinacje)</p> <p><u>Komparator:</u> placebo lub brak zastosowania probiotyków</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> W większości badań okres interwencji wynosił co najmniej 6 tyg., zazwyczaj do 34-36 tyg. wieku pomenstruacyjnego lub do wypisu ze szpitala. W 13 badaniach interwencja trwała krócej, od 7 do 30 dni. W jednym badaniu kontynuowano interwencję do momentu osiągnięcia przez niemowlę masy ciała 2000 g.</p>	<p><u>Włączone badania:</u> N = 60 (60 badań w syntezie jakościowej, 57 badań w syntezie ilościowej)</p> <p><u>Okres badań:</u> 1986-2022</p> <p><u>Populacja:</u> N = 11 156</p> <p><u>Mediana wielkości próby:</u> 145</p> <p><u>Kluczowe wnioski autorów:</u> <b>Skrajne wcześniaki lub niemowlęta z bardzo niską masą urodzeniową (VLBW)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probiotyki mogą zmniejszać ryzyko NEC (RR 0,54, 95%CI [0,46-0,65]). Liczba pacjentów wymaganych do leczenia aby uzyskać pożądany efekt u jednej osoby (NNTB) równa 33 (95% CI 25 do 50).</li> <li>• Probiotyki prawdopodobnie nieznacznie zmniejszają śmiertelność (RR 0,77; 95% CI: 0,66-0,90); wartość NNTB wyniosła 50 (95%CI: 50-100).</li> <li>• Probiotyki prawdopodobnie mają niewielki wpływ lub nie mają wpływu na ryzyko wystąpienia infekcji inwazyjnej o późnym początku (RR 0,89; 95%CI: 0,82-0,97);</li> <li>• Probiotyki mogą mieć niewielki wpływ lub nie mieć żadnego wpływu na zaburzenia neurorozwojowe (RR 1,03, 95%CI: 0,84-1,26).</li> </ul> <p><b>Ekstremalnie skrajne wcześniaki lub niemowlęta ze skrajnie niską masą urodzeniową (ELBW; urodzone co najmniej 12 tyg. wcześniej lub o masie urodzeniowej &lt;1000 g)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępnych było niewiele danych dotyczących wskazanej populacji.</li> <li>• W tej populacji probiotyki mogą mieć niewielki wpływ lub nie mieć żadnego</li> </ul>

Badanie	Kryteria selekcji	Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie
<p><u>Ocena jakości:</u> GRADE dla punktów końcowych – pewność dowodów niska do umiarkowanej</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• martwicze zapalenie jelit (NEC),</li> <li>• śmiertelność z dowolnej przyczyny.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenie inwazyjne o późnym początku,</li> <li>• zaburzenia neurorozwojowe,</li> <li>• późne wystąpienie zakażenia drobnoustrojem probiotycznym przed wypisaniem ze szpitala,</li> <li>• czas hospitalizacji od urodzenia.</li> </ul>	<p>wpływu na NEC (RR 0,92, 95%CI: 0,69-1,22), śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (RR 0,92; 95%CI: 0,72-1,18); lub inwazyjną infekcją o późnym początku (RR 0,93; 95%CI: 0,78-1,09). Żadne badania nie dostarczyły danych dotyczących miar zaburzeń neurorozwojowych u ekstremalnie skrajnych wcześniaków lub niemowląt z ELBW.</p>
<p><b>Chi 2021</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p><u>Cel:</u> określenie wpływu probiotyków u wcześniaków oraz ustalenie optymalnej interwencji poprzez metodę metaanalizy sieciowej</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa Beyesa)</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do czerwca 2020 r.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Cochrane Collaboration Central Register of Controlled Trials, Medline (via Pubmed), Embase</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> <p><u>Ocena jakości:</u> GRADE dla punktów końcowych – pewność dowodów umiarkowana</p>	<p><u>Populacja:</u> wcześniaki urodzone przed 37 t.c. lub z masą urodzeniową &lt;2500g</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące co najmniej 2 interwencje (probiotyki) lub probiotyki z placebo u wcześniaków urodzonych przed 37 t.c. lub z masą urodzeniową &lt;2500g. Ponadto uwzględniono badania, w których autorzy porównywali interwencje probiotyczne z nystatyną, co mogłoby stanowić zmienną pośrednią w porównaniach pośrednich.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie sprecyzowano</p> <p><u>Interwencja:</u> zastosowanie probiotyków</p> <p><u>Komparator:</u> zastosowanie probiotyków lub placebo lub nystatyna</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> okres interwencji wynosił 2-9 tygodni lub do czasu wypisu ze szpitala lub do osiągnięcia wagi 200g.</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• martwicze zapalenie jelit (NEC) (≥2 stopień),</li> <li>• śmiertelność z dowolnej przyczyny.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność z powodu sepsy,</li> <li>• czas do osiągnięcia pełnego żywienia dojelitowego,</li> <li>• długość pobytu w szpitalu.</li> </ul>	<p><u>Włączone badania:</u> N = 45 (w tym w 40-tu badaniach średnia masa urodzeniowa wynosiła ≤1500g)</p> <p><u>Okres badań:</u> 2002-2018</p> <p><u>Populacja:</u> N = 12 320</p> <p><u>Mediana wielkości próby:</u> nie wskazano</p> <p><u>Kluczowe wnioski autorów:</u> Skuteczność pojedynczych suplementów probiotycznych jest ograniczona w porównaniu do łączonego (ang. pooled) stosowania probiotyków. Aby osiągnąć optymalny efekt dla zdrowia wcześniaków, zaleca się łączne stosowanie prebiotyku i probiotyku zwłaszcza <i>Lactobacillus</i> lub <i>Bifidobacterium</i>. <i>Bifidobacterium</i> + <i>Lactobacillus</i> wiązało się z niższymi wskaźnikami śmiertelności (RR 0,56; 95% CI: 0,34–0,84) i zachorowalności na NEC (RR=0,47; 95% CI: 0,27–0,79) w porównaniu z placebo; <i>Lactobacillus</i> + prebiotyk wiązało się z niższymi wskaźnikami zachorowalności na NEC (RR 0,06; 95% CI: 0,01–0,41) w porównaniu z placebo; <i>Bifidobacterium</i> plus prebiotyk miało największe prawdopodobieństwo najniższego wskaźnika śmiertelności; a <i>Lactobacillus</i> plus prebiotyk miało największe prawdopodobieństwo najniższego wskaźnika występowania NEC.</p>

Tabela 12. Grupy i szczepy probiotyczne w przeglądzie Sharif 2023

Grupa probiotyczna	Szczep lub kombinacja szczepów	Liczba badań	Badania
<i>Bifidobacterium spp.</i> Łącznie 14 badań	<i>B. breve</i>	7	Costeloe 2015; Fujii 2006; Hikaru 2010; Kitajima 1997; Li 2019; Patole 2014; Wang 2007
	<i>B. lactis</i>	4	Dilli 2015; Mihatsch 2010; Mohan 2006; Stratiki 2007
	<i>B. bifidum</i>	1	Totsu 2014
	<i>B. adolescentis</i>	1	Huang 2009
	<i>B. lactis, B. longum</i> , lub oba	1	Hays 2015 (trzy grupy interwencji)
<i>Lactobacillus spp.</i> Łącznie 9 badań	<i>L. rhamnosus</i>	6	Agarwal 2003; Chrzanowska-Liszewska 2012; Dani 2002; Manzoni 2006; Manzoni 2009; Millar 1993
	<i>L. reuteri</i>	1	Oncel 2014
	<i>L. acidophilus</i>	1	Reuman 1986
	<i>L. paracasei</i>	1	Matin 2022
<i>Saccharomyces spp.</i> Łącznie 4 badania	<i>Saccharomyces boulardii</i>	4	Costalos 2003; Demirel 2013; Serce 2013; Zeber-Lubecka 2016
<i>Bacillus spp.</i> Łącznie 2 badania	<i>Bacillus clausii</i>	1	Tewari 2015
	<i>Bacillus coagulans</i>	1	<i>Lactobacillus sporogenes</i> w raporcie; Sari 2011.
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> Łącznie 11 badań	<i>B. breve, B. bifidum, B. infantis, B. longum, L. rhamnosus</i>	1	Alshaikh 2022
	<i>B. breve, L. casei</i>	1	Braga 2011
	<i>B. bifidum, B. longum, B. infantis, L. rhamnosus, L. paracasei, L. casei, L. acidophilus, L. latiss</i>	1	Chowdhury 2016
	<i>B. bifidum i L. acidophilus</i>	3	Lin 2005; Lin 2008; Saengtawesin 2014
	<i>B. longum i L. rhamnosus</i>	1	Rougé 2009
	<i>B. longum, B. bifidum, B. lactis, L. acidophilus</i>	1	Roy 2014
	<i>B. longum, B. bifidum, B. infantis, L. acidophilus</i>	1	Samanta 2009
	<i>B. longum i L. salivarius</i>	1	Moreno-Sanz 2022
	<i>B. bifidum, B. infantis, L. acidophilus</i>	1	Sowden 2022
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i> Łącznie 2 badania	<i>B. infantis, B. lactis, S. thermophilus</i>	1	Jacobs 2013 [ProPrems]
	<i>B. infantis, B. bifidum (L. bifidus), S. thermophilus</i>	1	Bin-Nun 2005
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> + <i>Saccharomyces spp.</i> Łącznie 4 badania	<i>B. infantis, L. rhamnosus, L. casei, L. plantarum, L. acidophilus, S. boulardii</i>	1	Dutta 2015
	<i>B. bifidum, L. acidophilus, S. boulardii</i>	1	Hariharan 2016
	<i>B. longum, L. acidophilus, L. rhamnosus, S. boulardii</i>	2	Chandrashekar 2018; Shashidhar 2017
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i> Łącznie 5 badań	<i>B. longum, B. breve, L. acidophilus, L. rhamnosus, L. bulgaricus, L. casei, S. thermophilus</i>	1	Dashti 2014
	<i>B. infantis, L. rhamnosus, L. casei, L. plantarum, L. acidophilus, S. thermophilus</i>	1	Fernández-Carrocera 2013
	<i>B. infantis, L. acidophilus i Enterococcus faecium</i>	1	Kanic 2015
	<i>B. infantis, L. acidophilus, Enterococcus faecium i Bacillus cereus</i>	1	Ren 2010
	<i>Bifidobacterium spp. (not specified), L. acidophilus, L. delbrueckii, S. thermophilus</i>	1	Rehman 2018

**Odniesienia:** \*- grupa bakterii *Lactobacillus spp.* obejmowała następujące interwencje w grupie badanej: *L. rhamnosus* GG LGG [*Culturelle*] (Agarwal 2003), *L. rhamnosus* GG LGG (Chrzanowska-Liszewska 2012), *L. rhamnosus* GG LGG (Dani 2002); *L. rhamnosus* GG LGG [*Dicoflor 60; Dicofarm spa*] (Manzoni 2006), : *L. rhamnosus* GG LGG (+laktoferyna) (Manzoni 2009); *L. rhamnosus* GG LGG (Millar 1993); \*\* - grupa bakterii *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* obejmowała następujące interwencje w grupie badanej: *B. infantis* BB-02, *B. lactis* BB-12 i *Str. thermophilus* TH-4 (Jabos 2013), *B. infantis, B. bifidum, S. thermophilus* (Bin-Nun 2005)

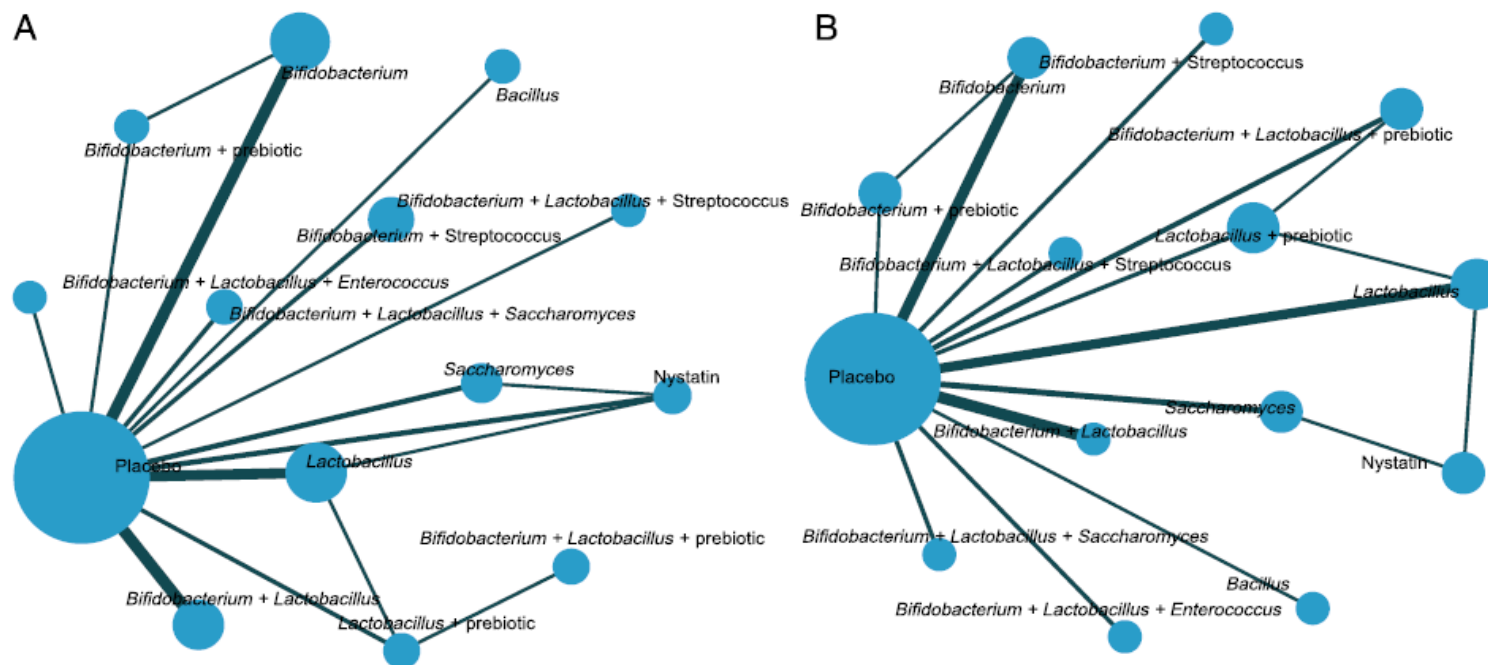
Tabela 13. Grupy probiotyczne w przeglądzie Chi 2021

Grupa interwencyjna		Grupa kontrolna	Liczba badań	Badania
<i>Lactobacillus spp.*</i>		placebo	8	Al-Hosni 2012, Indrio 2017, Manzoni 2006, Oncel 2014, Rojas 2012, Sari 2011, Wejryd 2018, Dani 2002
		<i>Lactobacillus spp.</i> + prebiotyki   placebo	1	Manzoni 2009
		nystatyna	1	Oncel 2015
<i>Bifidobacterium spp.+ Streptococcus spp.**</i>		placebo	2	Bin-Nun 2005, Jabos 2013 [ProPrems]
<i>Bifidobacterium spp. + Lactobacillus spp.</i>		placebo	10	Braga 2011, Güney-Varal 2017, Havranek 2013, Lin 2005; Lin 2008, Rougé 2009, Roy 2014, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Van Niekerk 2015
<i>Bifidobacterium spp. + Lactobacillus + prebiotyki</i>		placebo	2	Chowdhury 2016, Nandhini 2016
<i>Saccharomyces spp.</i>		placebo	4	Costalos 2003, Demirel 2013, Serce 2013, Xu 2016
<i>Bifidobacterium spp.</i>		placebo	6	Costeloe 2016, Hays 2016 (3 grupy interwencji), Mihatsch 2010, Patole 2014, Stratiki 2007, Totsu 2014
<i>Saccharomyces spp.</i>		nystatyna	1	Demirel 2013
<i>Bifidobacterium spp.</i>		<i>Bifidobacterium spp.</i> + prebid   placebo	1	Dilli 2015
<i>Bifidobacterium spp.+ Lactobacillus spp.+ Saccharomyces spp.</i>		placebo	2	Dutta 2015, Shashidhar 2017
<i>Bifidobacterium spp.+ Lactobacillus spp.+ Streptococcus spp.</i>		placebo	2	Fernández-Carrocera 2013, Sinha 2015
<i>Bifidobacterium spp.+ Lactobacillus spp.+ Enterococcus spp.</i>		placebo	2	Kanic 2015, Qiao 2017
<i>Bacillus spp.</i>		placebo	1	Tewari 2015
<i>Bifidobacterium spp.+ Lactobacillus spp.+ prebiotyki</i>	<i>Lactobacillus spp.+ prebiotyki</i>	placebo	1	Underwood 2009

**Odniesienia:** \*- grupa bakterii *Lactobacillus* obejmowała następujące interwencje w grupie badanej: *L. rhamnosus* GG LGG (Al-Hosni 2012), *L. reuteri* DSM 17938 (Indrio 2017), *L. rhamnosus* GG LGG [Dicoflor 60; Dicofarm spa] (Manzoni 2006), *Lactobacillus reuteri* (Oncel 2014), *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (Rojas 2012), *Lactobacillus sporogenes* (Sari 2011), *Lactobacillus reuteri* (Wejryd 2018), *L. rhamnosus* GG LGG (Dani 2002); \*\* - grupa bakterii *Bifidobacterium spp. + Streptococcus spp* obejmowała następujące interwencje w grupie badanej: *B. infantis*, *B. bifidum*, *S. thermophilus* (Bin-Nun 2005), *B. infantis* BB-02, *B. lactis* BB-12 i *Str. thermophilus* TH-4 (Jabos 2013).

Przynależność szczepów warunkowo rekomendowanych przez ESPGHAN 2020, ESPGHAN 2022 do poszczególnych grup bakterii uwzględnionych we włączonych publikacjach:

- 1) *L. rhamnosus* GG - grupa *Lactobacillus spp.*,
- 2) *Bifidobacterium (B) infantis* BB-02, *B. lactis* BB-12 i *Streptococcus thermophilus* TH-4 – grupa *Bifidobacterium spp. + Streptococcus spp.*



Rysunek 1 Wykresy sieciowe grup bakterii kwalifikujących się do porównań: śmiertelności (A) i zachorowalności na NEC (B) (Chi 2021)

Szerokość linii jest proporcjonalna do liczby badań porównujących każdą parę interwencji.

Rozmiar węzłów jest proporcjonalny do liczby uczestników przypisanych do otrzymania interwencji.

### 5.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej zostały omówione wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w odniesieniu do zdefiniowanych w metodyce pytań badawczych.

Wyniki należy analizować mając na uwadze przynależność szczepów do poszczególnych grup bakterii (patrz Tabela 12– Sharif 2023; Tabela 13 – Chi 2021); m.in.:

- *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* – grupa *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.*;
- *L rhamnosus GG* – grupa *Lactobacillus spp.*

#### Ad. 1) Czy trójszczepowy produkt probiotyczny *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* wykazuje wyższą skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo względem PLB lub braku suplementacji probiotycznej w ocenianym wskazaniu?

Wyniki Sharif 2023 wskazują, iż zastosowanie probiotykoterapii *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji wpłynęło istotnie statystycznie (i.s.) na zmniejszenie ryzyka występowania NEC o 64% (RR=0,36 [95% CI: 0,19; 0,68], p=0,002).

Zastosowanie probiotykoterapii *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji wykazało brak istotnych statystycznie różnic w:

- zmniejszeniu ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (RR=0,84 [95% CI: 0,52; 1,35], p=0,47);
- zmniejszeniu ryzyka zakażenia inwazyjnego o późnym początku (RR=0,92 [95% CI: 0,72; 1,17], p=0,48);
- skróceniu pobytu w szpitalu (MD= -3,00 [95% CI: -6,28; 0,28], p=0,07);
- zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych (RR=0,97 [95% CI: 0,69; 1,36], p=0,86).

#### Ad. 2) Czy trójszczepowy produkt probiotyczny *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* wykazuje wyższą skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo względem innych szczepów lub kombinacji szczepów probiotycznych w ocenianym wskazaniu?

Wyniki Chi 2021 wskazują, że zastosowanie probiotykoterapii *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* w porównaniu z 8 innymi grupami bakterii, w których interwencja stanowiły różne szczepy lub kombinacje szczepów probiotycznych, nie wpłynęło i.s. na zmniejszenie ryzyka występowania NEC i zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny.

Poniżej zaprezentowano wyniki dla wybranych grup bakterii, w ramach których oceniano szczepy lub kombinacje szczepów rekomendowanych warunkowo, patrz rozdział 4.4. (porównania dla pozostałych grup; patrz Tabela 16) dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych:

- 1) *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* w porównaniu z *Lactobacillus spp.* wykazało brak istotnych statystycznie różnic w:
  - zmniejszeniu ryzyka występowania NEC (RR= 0,54 [95%CI: 0,23; 1,23])\*
  - zmniejszeniu ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (RR=0,71 [95%CI: 0,29; 1,56]),
  - zwiększeniu ryzyka występowania sepsy (RR=1,01 [95%CI: 0,57; 1,82]),
- 2) *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* w porównaniu z *Bifidobacterium spp.* + *Lactobacillus spp.* wykazało brak istotnych statystycznie różnic w:
  - zmniejszeniu ryzyka występowania NEC (RR=0,93 [95%CI: 0,37; 2,22]),
  - zwiększeniu ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (RR=1,28 [95%CI: 0,56; 2,94])\*,
  - zwiększeniu ryzyka występowania sepsy (RR=1,15 [95%CI: 0,75; 1,69])\*,

\* obliczenia własne AOTMiT na podstawie wyników Chi 2021.

### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa:

#### **Jaka jest skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo szczepów lub kombinacji szczepów innych niż trójszczepowe produkty probiotyczne *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* w ocenianym wskazaniu)?**

Wyniki Sharif 2023 wskazują, iż zastosowanie probiotykoterapii (dowolny szczep lub kombinacja szczepów, wynik łączony) w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji wpłynęło i.s. na:

- zmniejszenie ryzyka występowania NEC o 46% (RR=0,54 [95% CI: 0,46, 0,65], p<0,00001),
- zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 23% (RR=0,77 [95% CI: 0,66; 0,90] p=0,0010),
- zmniejszenie ryzyka zakażenia inwazyjnego o późnym początku o 11% (RR=0,89 [95% CI: 0,82; 0,97] p=0,009),
- skrócenie pobytu w szpitalu o 1,7 dnia (MD= -1,68 [95% CI: -3,08, -0,28] p=0,02).

Poniżej zaprezentowano wyniki dla wybranych grup bakterii, w ramach których oceniano szczepy lub kombinacje szczepów rekomendowanych warunkowo, patrz rozdział 4.4. (porównania dla pozostałych grup; patrz Tabela 14):

Zastosowanie probiotykoterapii *Lactobacillus spp.* w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji wpłynęło i.s. na zmniejszenie ryzyka występowania NEC o 55% (RR=0,45 [95% CI: 0,28; 0,71], p=0,0006).

Zastosowanie probiotykoterapii *Lactobacillus spp.* w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji wskazało brak i.s. różnic w:

- zmniejszeniu ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (RR=0,91 [95% CI: 0,60; 1,37], p=0,65);
- zmniejszeniu ryzyka zakażenia inwazyjnego o późnym początku (RR=0,93 [95% CI: 0,74; 1,17], p=0,56);
- skróceniu pobytu w szpitalu (MD= -3,65 dni [95% CI: -7,76; 0,45], p=0,08);
- zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych (RR=1,01 [95% CI: 0,69; 1,48], p=0,97).

Zastosowanie probiotykoterapii *Bifidobacterium spp.* + *Lactobacillus spp.* w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji wpłynęło i.s. na:

- zmniejszenie ryzyka występowania NEC o 61% (RR=0,39 [95% CI: 0,25; 0,62], p<0,0001).
- zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 36% (RR=0,64 [95% CI: 0,48; 0,85], p=0,002).

Zastosowanie probiotykoterapii *Bifidobacterium spp.* + *Lactobacillus spp.* w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji wskazało brak i.s. różnic w:

- zmniejszeniu ryzyka zakażenia inwazyjnego o późnym początku (RR=0,94 [95% CI: 0,81; 1,11], p=0,48);
- skróceniu pobytu w szpitalu (MD= -0,90 dnia [95% CI: -3,28; 1,47], p=0,46);
- zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych (RR=1,27 [95% CI: 0,81; 1,98], p=0,30).

Szczegółowe wyniki skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa dla probiotyków wszystkich grup bakterii ocenianych w Sharif 2023 oraz Chi 2021 przedstawiono w tabelach poniżej.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy zawartej w przeglądzie Sharif 2023, dla populacji skrajnych wcześniaków urodzonych przed 32 t.c. lub o bardzo niskiej masie urodzeniowej <1500 g. Przedstawiono wyniki łączone (ang. pooled) oraz w podziale na poszczególne grupy bakterii.

**Tabela 14. Probiotyki vs placebo lub brak probiotyku (skrajne wcześniaki przed 32 t.c. lub bardzo niska masa urodzeniowa <1500 g) Sharif 2023**

Punkt końcowy lub podgrupa	Liczba badań w metaanalizie	Liczba uczestników	Wielkość efektu	Heterogeniczność	Istotność statystyczna
<b>Martwicze zapalenie jelit (NEC)</b>	57	10 918	<b>RR=0,54 [95% CI: 0,46; 0,65]</b>	<b>I<sup>2</sup>=17%</b>	<b>p&lt;0,00001</b>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	14	2988	<b>RR=0,72 [95% CI: 0,54; 0,96]</b>	<b>I<sup>2</sup>=45%</b>	<b>p=0,02</b>
<i>Lactobacillus spp.</i>	13	2052	<b>RR=0,45 [95% CI: 0,28; 0,71]</b>	<b>I<sup>2</sup>=5%</b>	<b>p=0,0006</b>
<i>Sacchromyces spp.</i>	4	621	RR=0,82 [95% CI: 0,44; 1,50]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,51
<i>Bacillus spp.</i>	2	465	RR=0,61 [95% CI: 0,23; 1,61]	-	p=0,31
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i>	13	2303	<b>RR=0,39 [95% CI: 0,25; 0,62]</b>	<b>I<sup>2</sup>=0%</b>	<b>p&lt;0,0001</b>
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	2	1244	<b>RR=0,36 [95% CI: 0,19; 0,68]</b>	<b>I<sup>2</sup>=50%</b>	<b>p=0,002</b>
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> + <i>Sacchromyces spp.</i>	4	583	RR=0,67 [95% CI: 0,28; 1,58]	I <sup>2</sup> =20%	p=0,36
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	5	662	<b>RR=0,42 [95% CI: 0,22; 0,77]</b>	<b>I<sup>2</sup>=0%</b>	<b>p=0,005</b>
<b>Śmiertelność z dowolnej przyczyny</b>	54	10 484	<b>RR=0,77 [95% CI: 0,66; 0,90]</b>	<b>I<sup>2</sup>=0%</b>	<b>p=0,0010</b>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	12	2761	RR=0,79 [95% CI: 0,58; 1,09]	I <sup>2</sup> =34%	p=0,15
<i>Lactobacillus spp.</i>	13	2052	RR=0,91 [95% CI: 0,60; 1,37]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,65
<i>Sacchromyces spp.</i>	3	534	RR=1,12 [95% CI: 0,46; 2,70]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,81
<i>Bacillus spp.</i>	2	465	RR=0,87 [95% CI: 0,45; 1,69]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,69
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i>	14	2333	<b>RR=0,64 [95% CI: 0,48; 0,85]</b>	<b>I<sup>2</sup>=0%</b>	<b>p=0,002</b>
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	2	1244	RR=0,84 [95% CI: 0,52; 1,35]	I <sup>2</sup> =43%	p=0,47
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> + <i>Sacchromyces spp.</i>	4	583	RR=0,67 [95% CI: 0,30; 1,49]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,33
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	4	512	RR=0,74 [95% CI: 0,39; 1,42]	I <sup>2</sup> =42%	p=0,37
<b>Zakażenie inwazyjne o późnym początku</b>	49	9876	<b>RR=0,89 [95% CI: 0,82; 0,97]</b>	<b>I<sup>2</sup>=22%</b>	<b>p=0,009</b>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	12	2736	RR=0,84 [95% CI: 0,70; 1,02]	I <sup>2</sup> =14%	p=0,08
<i>Lactobacillus spp.</i>	12	2022	RR=0,93 [95% CI: 0,74; 1,17]	I <sup>2</sup> =5%	p=0,56
<i>Sacchromyces spp.</i>	4	621	RR=0,84 [95% CI: 0,58; 1,22]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,36
<i>Bacillus spp.</i>	2	465	RR=1,00 [95% CI: 0,67; 1,51]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,99
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i>	11	1975	RR=0,94 [95% CI: 0,81; 1,11]	I <sup>2</sup> =55%	p=0,48
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	2	1244	RR=0,92 [95% CI: 0,72; 1,17]	I <sup>2</sup> =71%	p=0,48
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> + <i>Sacchromyces spp.</i>	4	583	RR=0,79 [95% CI: 0,53; 1,18]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,26
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	2	230	RR=0,79 [95% CI: 0,63; 1,00]	I <sup>2</sup> =78%	p=0,05
<b>Czas hospitalizacji od urodzenia (dni)</b>	24	5572	<b>MD= -1,68 [95% CI: -3,08; -0,28]</b>	<b>I<sup>2</sup>=30%</b>	<b>p=0,02</b>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	4	1945	MD=0,51 [95% CI: -2,98; 4,01]	I <sup>2</sup> =28%	p=0,77
<i>Lactobacillus spp.</i>	5	269	MD= -3,65 [95% CI: -7,76; 0,45]	I <sup>2</sup> =37%	p=0,08
<i>Sacchromyces spp.</i>	2	470	MD= -2,88 [95% CI: -8,06; 2,29]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,27
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i>	8	1327	MD= -0,90 [95% CI: -3,28; 1,47]	I <sup>2</sup> =48%	p=0,46
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1	1044	MD= -3,00 [95% CI: -6,28; 0,28]	-	p=0,07
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> + <i>Sacchromyces spp.</i>	2	231	MD= -5,65 [95% CI: -11,68; 0,38]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,07
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	2	286	MD=0,65 [95% CI: -4,86; 6,16]	I <sup>2</sup> =47%	p=0,82
<b>Zaburzenia neurorozwojowe</b>	5	1518	RR=1,03 [95% CI: 0,84; 1,26]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,78
<i>Bifidobacterium spp.</i>	1	162	RR=0,77 [95% CI: 0,34; 1,72]	-	p=0,52



Punkt końcowy lub podgrupa	Liczba badań w metaanalizie	Liczba uczestników	Wielkość efektu	Heterogeniczność	Istotność statystyczna
<i>Lactobacillus spp.</i>	1	249	RR=1,01 [95% CI: 0,69; 1,48]	-	p=0,97
<i>Bacillus spp.</i>	1	174	RR=1,09 [95% CI: 0,58; 2,07]	-	p=0,79
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1	664	RR=0,97 [95% CI: 0,69; 1,36]	-	p=0,86
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i>	1	269	RR=1,27 [95% CI: 0,81; 1,98]	-	p=0,30

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy zawartej w przeglądzie Sharif 2023, dla populacji ekstremalnie skrajnych wcześniaków urodzonych przed 28 t.c. lub o bardzo niskiej masie urodzeniowej <1000 g. Przedstawiono wyniki łączone oraz w podziale na poszczególne grupy bakterii.

**Tabela 15. Probiotyki vs placebo lub brak probiotyku (ekstremalnie skrajne wcześniaki urodzone co najmniej 12 tygodni wcześniej lub ekstremalnie niska masa urodzeniowa poniżej 1000 g) Sharif 2023**

Punkt końcowy lub podgrupa	Liczba badań w metaanalizie	Liczba uczestników	Wielkość efektu	Heterogeniczność	Istotność statystyczna
<b>Martwicze zapalenie jelit (NEC)</b>	10	1836	RR=0,92 [95% CI: 0,69; 1,22]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,55
<i>Bifidobacterium spp.</i>	2	665	RR=1,00 [95% CI: 0,70; 1,43]	-	p=1,00
<i>Lactobacillus spp.</i>	2	330	RR=0,73 [95% CI: 0,36; 1,48]	-	p=0,38
<i>Bacillus spp.</i>	1	0	Nie do oszacowania	-	Nie dotyczy
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i>	4	247	RR=1,22 [95% CI: 0,38; 3,92]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,73
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1	474	RR=0,73 [95% CI: 0,33; 1,60]	-	p=0,43
<b>Śmiertelność z dowolnej przyczyny</b>	7	1723	RR=0,92 [95% CI: 0,72; 1,18]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,53
<i>Bifidobacterium spp.</i>	1	474	RR=0,98 [95% CI: 0,60; 1,61]	-	p=0,94
<i>Lactobacillus spp.</i>	2	330	RR=0,78 [95% CI: 0,42; 1,42]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,41
<i>Bacillus clausii</i>	1	120	RR=0,86 [95% CI: 0,36; 2,08]	-	p=0,74
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i>	2	162	RR=1,22 [95% CI: 0,36; 4,10]	I <sup>2</sup> =22%	p=0,75
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1	637	RR=0,94 [95% CI: 0,65; 1,35]	-	p=0,73
<b>Zakażenie inwazyjne o późnym początku</b>	7	1533	RR=0,93 [95% CI: 0,78; 1,09]	I <sup>2</sup> =0%	p=0,36
<i>Bifidobacterium spp.</i>	2	642	RR=1,00 [95% CI: 0,73; 1,37]	-	p=1,00
<i>Lactobacillus spp.</i>	1	134	RR=1,05 [95% CI: 0,67; 1,66]	-	p=0,82
<i>Bacillus clausii</i>	1	120	RR=0,80 [95% CI: 0,43; 1,47]	-	p=0,46
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i>	2	163	RR=1,12 [95% CI: 0,65; 1,92]	-	p=0,68
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1	474	RR=0,82 [95% CI: 0,64; 1,06]	-	p=0,13
<b>Czas trwania hospitalizacji od urodzenia (dni)</b>	2	84	MD=2,18 [95% CI: -13,84; 18,21]	I <sup>2</sup> =77%	p=0,79
<i>Bifidobacterium spp.</i> + <i>Lactobacillus spp.</i>	2	84	MD=2,18 [95% CI: -13,84; 18,21]	I <sup>2</sup> =77%	p=0,79

Poniżej przedstawiono wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych w przeglądzie Chi 2021. Skuteczność interwencji została zaprezentowana w tabeli ligowej. Dla dolnego trójkąta (śmiertelność) i górnego trójkąta (zachorowalność NEC) wyniki przedstawiono jako RR (z 95% CI) w probiotykoterapii definiującej kolumnę w porównaniu z probiotykoterapią definiującą wiersz. Istotnie statystycznie wyniki zaciemniono kolorem zielonym. Porównanie grupy bakterii *Bifidobacterium* + *Streptococcus*, ( tj. BST, do której należy produkt ProPrems), oznaczono kolorem szarym.

**Tabela 16. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące śmiertelności i zachorowalności na NEC w przeglądzie Chi 2021**

<i>Bacillus</i>	0,45 (0,04–3,8)	0,29 (0,03–2,38)	0,08 (0,01–1,68)	0,26 (0,02–2,76)	0,67 (0,05–6,44)	0,34 (0,03–3,48)	0,19 (0,01–2,18)	0,26 (0,02–2,52)	0,49 (0,05–4,18)	0,03 (0,01–0,61)	0,59 (0,05–6,00)	0,62 (0,06–4,96)	0,43 (0,04–3,89)
0,96 (0,29–3,17)	<i>Bifidobacterium</i>	0,64 (0,33–1,28)	0,19 (0,01–1,79)	0,59 (0,16–1,96)	1,45 (0,46–5,54)	0,77 (0,23–2,53)	0,43 (0,12–1,38)	0,59 (0,25–1,40)	1,09 (0,60–2,09)	0,08 (0,01–0,58)	1,32 (0,43–4,16)	1,36 (0,88–2,21)	0,97 (0,43–2,16)
1,62 (0,53–5,3)	1,68 (0,84–3,66)	BL	0,29 (0,01–2,83)	0,92 (0,26–3,07)	2,28 (0,7–8,64)	1,22 (0,35–3,9)	0,68 (0,17–2,37)	0,93 (0,37–2,22)	1,71 (0,89–3,28)	0,13 (0,01–0,90)	2,08 (0,65–6,45)	2,15 (1,29–3,54)	1,53 (0,64–3,39)
0,92 (0,1–7,76)	0,94 (0,13–6,71)	0,55 (0,08–3,78)	BLE	3,10 (0,27–88,95)	8,16 (0,66–214,00)	4,28 (0,33–108,92)	2,36 (0,18–63,97)	3,18 (0,31–83,88)	5,85 (0,62–140,72)	0,41 (0,01–17,86)	7,10 (0,61–204,74)	7,31 (0,80–168,78)	5,10 (0,51–125,72)
0,73 (0,15–3,35)	0,75 (0,21–2,70)	0,45 (0,12–1,46)	0,80 (0,09–7,01)	BLP	2,50 (0,54–13,51)	1,30 (0,26–6,34)	0,71 (0,13–3,97)	1,00 (0,27–3,84)	1,82 (0,58–6,68)	0,14 (0,01–1,21)	2,26 (0,48–10,86)	2,31 (0,77–7,67)	1,63 (0,46–6,3)
0,85 (0,15–4,09)	0,88 (0,21–3,30)	0,52 (0,13–1,82)	0,92 (0,10–8,72)	1,18 (0,21–6,11)	BLSA	0,53 (0,10–2,33)	0,29 (0,05–1,4)	0,41 (0,10–1,43)	0,75 (0,21–2,39)	0,06 (0,01–0,52)	0,90 (0,18–3,97)	0,94 (0,28–2,68)	0,66 (0,17–2,35)
2,11 (0,42–12,42)	2,19 (0,55–10,59)	1,31 (0,33–5,93)	2,38 (0,24–24,76)	2,97 (0,54–18,65)	2,56 (0,44–16,94)	BLST	0,56 (0,11–2,89)	0,77 (0,21–2,99)	1,42 (0,45–4,77)	0,11 (0,01–0,97)	1,72 (0,38–8,1)	1,77 (0,61–5,61)	1,25 (0,35–4,71)
2,71 (0,49–17,65)	2,81 (0,72–13,55)	1,66 (0,39–8,17)	3,01 (0,29–34,04)	3,79 (0,64–25,43)	3,25 (0,52–23,46)	1,30 (0,18–9,37)	BP	1,38 (0,35–6,05)	2,52 (0,77–9,79)	0,19 (0,01–1,89)	3,02 (0,66–16)	3,13 (1,01–11,72)	2,24 (0,59–9,53)
1,26 (0,37–4,62)	1,31 (0,45–1,92)	0,78 (0,34–1,79)	1,39 (0,19–10,78)	1,74 (0,47–7,00)	1,5 (0,39–6,84)	0,59 (0,12–2,62)	0,47 (0,09–2,23)	BST	1,84 (0,81–4,44)	0,14 (0,01–1,08)	2,24 (0,63–8,22)	2,3 (1,15–4,94)	1,63 (0,61–4,48)
0,89 (0,28–2,75)	0,93 (0,66–8,59)	0,55 (0,28–1,01)	0,98 (0,14–6,8)	1,23 (0,36–4,24)	1,05 (0,29–4,27)	0,42 (0,09–1,59)	0,33 (0,07–1,38)	0,71 (0,29–1,56)	<i>Lactobacillus</i>	0,08 (0,01–0,52)	1,20 (0,46–3,27)	1,26 (0,8–1,9)	0,89 (0,39–1,85)
2,17 (0,48–10,68)	2,26 (0,23–2,31)	1,34 (0,4–4,67)	2,42 (0,27–22,23)	3,03 (0,61–15,82)	2,57 (0,51–15,30)	1,03 (0,17–5,96)	0,81 (0,12–5,03)	1,72 (0,45–6,80)	2,43 (0,78–8,43)	LP	16,40 (1,82–1029,34)	16,28 (2,53–1057,39)	11,57 (1,63–712,32)
0,71 (0,16–2,97)	0,74 (0,53–1,68)	0,44 (0,14–1,26)	0,77 (0,09–6,63)	0,99 (0,21–4,42)	0,84 (0,18–4,26)	0,33 (0,06–1,67)	0,26 (0,04–1,4)	0,56 (0,16–1,80)	0,79 (0,31–2,01)	0,33 (0,07–1,39)	Nystatin	1,03 (0,37–2,93)	0,73 (0,24–2,21)
0,9 (0,32–2,58)	0,93 (0,36–3,11)	0,56 (0,34–0,84)	1,00 (0,15–6,57)	1,24 (0,4–3,96)	1,05 (0,32–4,05)	0,42 (0,10–1,50)	0,33 (0,07–1,29)	0,71 (0,34–1,39)	1,01 (0,64–1,59)	0,41 (0,12–1,23)	1,26 (0,48–3,57)	Placebo	0,71 (0,36–1,34)
1,00 (0,25–4,07)	1,04 (0,55–3,43)	0,61 (0,22–1,68)	1,09 (0,14–9,28)	1,40 (0,32–6,06)	1,18 (0,27–5,82)	0,47 (0,09–2,31)	0,37 (0,06–1,93)	0,79 (0,25–2,44)	1,13 (0,42–3,07)	0,46 (0,10–1,91)	1,42 (0,43–4,74)	1,11 (0,45–2,81)	<i>Saccharomyces</i>

**Skróty:** BL, *Bifidobacterium* + *Lactobacillus*; BLE, *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* + *Enterococcus*; BLP, *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* + prebiotyk; BLSA, *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* + *Saccharomyces*; BLST, *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* + *Streptococcus*; BP, *Bifidobacterium* + prebiotyk; BST, *Bifidobacterium* + *Streptococcus*; LP, *Lactobacillus* + prebiotyk.



## 5.4. Podsumowanie

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 2 publikacje:

- Sharif 2023 (przegląd systematyczny z metaanalizą opartą na 57 RCT) – oceniano wpływ suplementacji probiotykami (w porównaniu do placebo (PLB) lub braku suplementacji) na ryzyko wystąpienia NEC oraz śmiertelności u skrajnych wcześniaków (urodzonych przed 32 t.c.) i noworodków z bardzo niską masą ciała (ważących <1500 g przy urodzeniu).
- Chi 2021 (przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową opartą na 45 RCT) – oceniano wpływ suplementacji probiotykami (w porównaniu do innego probiotyku lub PLB lub nystatyny) na ryzyko wystąpienia NEC oraz śmiertelności u wcześniaków (urodzonych przed 37 t.c.) i noworodków z masą ciała <2500 g przy urodzeniu (przy czym zdecydowaną większość populacji stanowiły noworodki o masie urodzeniowej <1500g).

Wyniki należy analizować mając na uwadze przynależność szczepów do poszczególnych grup bakterii m.in.:

- *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* – grupa *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.*;
- *L rhamnosus GG* - grupa *Lactobacillus spp.*

W zakresie poszczególnych pytań badawczych (mini-problemów decyzyjnych) uzyskano następujące wyniki:

**Ad. 1) Czy trójszczepowy produkt probiotyczny *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* wykazuje wyższą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo względem PLB lub braku suplementacji probiotycznej w ocenianym wskazaniu?**

Zastosowanie probiotykoterapii *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji wpłynęło istotnie statystycznie (i.s.) na zmniejszenie ryzyka występowania NEC o 64% (RR=0,36 [95% CI: 0,19; 0,68], p=0,002) (Sharif 2023).

Zastosowanie probiotykoterapii *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji wskazało brak i.s. różnic w zmniejszeniu ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny, zmniejszeniu ryzyka zakażenia inwazyjnego o późnym początku, skróceniu pobytu w szpitalu, zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych (Sharif 2023).

**Ad. 2) Czy trójszczepowy produkt probiotyczny *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4* wykazuje wyższą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo względem innych szczepów lub kombinacji szczepów probiotycznych w ocenianym wskazaniu?**

Nie uzyskano jednoznacznych wyników w zakresie wyższości skuteczności klinicznej trójszczepowego produktu probiotycznego *B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4*. W ramach przeglądu Agencji nie odnaleziono badań *head-to-head* porównujących ww. probiotyk z innymi probiotykami.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że zastosowanie probiotykoterapii *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* w porównaniu z 8 innymi grupami bakterii, w których interwencje stanowiły różne szczepy lub kombinacje szczepów probiotycznych, nie wpłynęło i.s. na zmniejszenie ryzyka występowania NEC i zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (Chi 2021).

Na podstawie wyników badania Sharif 2023, w ramach porównania niedostosowanego (naiwnego<sup>6</sup>) wykazano, że:

- zastosowanie probiotyków z grupy *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* może wykazywać wyższą skuteczność kliniczną w zmniejszaniu ryzyka występowania NEC względem probiotyków jednoszczepowych z grupy *Lactobacillus spp.* (RR=0,36 i.s. vs. RR=0,45 i.s.) oraz względem probiotyków z grupy *Bifidobacterium spp.* + *Lactobacillus spp.* (RR=0,36 i.s. vs. RR=0,64 i.s.);

<sup>6</sup> Porównanie naiwne polega na porównaniu oszacowań punktowych i zestawieniu wyników dla pojedynczych ramion z niezależnych badań tak jakby pochodziły z jednego badania. Metoda ta pozwala na wnioskowanie w ograniczonym zakresie, ponieważ ignoruje randomizowaną naturę badań, pominięcie mocy statystycznej oszacowań i wykluczenie wnioskowania na podstawie przedziałów ufności. [AOTMiT 2019]

- zastosowanie probiotyków z grupy *Bifidobacterium spp.* + *Streptococcus spp.* może wykazywać wyższą skuteczność kliniczną w zapobieganiu zgonom z dowolnej przyczyny względem probiotyków z grupy *Lactobacillus spp.* (RR=0,84 i.s. vs. RR=0,91 i.s.), jednak niższą skuteczność kliniczną względem probiotyków z grupy *Bifidobacterium spp.* + *Lactobacillus spp.* (RR=0,84 i.s. vs RR=0,64 i.s.)

### **Ad. 3) Jaka jest skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo szczepów lub kombinacji szczepów innych niż trójszczepowe produkty probiotyczne (*B infantis Bb-02*, *B lactis Bb-12* i *Str thermophilus TH-4*) w ocenianym wskazaniu.**

W ramach poszczególnych grup bakterii, zastosowanie probiotykoterapii w porównaniu z PLB lub brakiem suplementacji wpłynęło i.s. na zmniejszenie ryzyka występowania NEC:

- o 55% w przypadku zastosowania *Lactobacillus spp.* (RR=0,45 [95% CI: 0,28; 0,71], p=0,0006),
- o 61% w przypadku zastosowania *Bifidobacterium spp.* + *Lactobacillus spp.* (RR=0,39 [95% CI: 0,25; 0,62], p<0,0001).
- o 28% w przypadku zastosowania *Bifidobacterium spp.* (RR=0,72 [95% CI: 0,54; 0,96], p=0,02),
- o 58% w przypadku zastosowania *Bifidobacterium spp.* + *Lactobacillus spp.* + *Streptococcus spp.* (RR=0,42 [95% CI: 0,22; 0,77], p=0,005).

## **5.5. Ograniczenia**

W ramach przeglądu Agencji nie odnaleziono badań head-to-head porównujących bezpośrednio probiotyki *Bifidobacterium (B) infantis BB-02*, *B lactis BB-12* i *Streptococcus thermophilus TH-4* z innymi probiotykami.

Wnioski płynące z niniejszej analizy skuteczności i bezpieczeństwa należy interpretować mając na uwadze poniżej wskazane ograniczenia.

Główne ograniczenia wynikające z metodyki badań ujętych we włączonych przeglądach obejmują:

- włączone badania w większości były badaniami o niskiej lub umiarkowanej jakości dowodów (zgodnie z metodyką GRADE),
- stosunkowo niewielka liczebność grup badanych,
- niejasne raportowanie metod ukrywania przydziału do grup i maskowania opiekunów lub badaczy dla części badań włączonych do przeglądów.

Główne ograniczenia dotyczące wyników badań ujętych we włączonych przeglądach obejmują:

- zróżnicowanie składu probiotyków, tj. konkretnego szczepu lub kombinacji szczepów bakteryjnych (najczęściej probiotyki zawierały *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Saccharomyces spp.* i *Streptococcus spp.* pojedynczo lub w kombinacji szczepów). Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa należy interpretować mając na uwadze zastosowaną interwencję (wyniki są szczepozależne) (Sharif 2023, Chi 2021);
- wyniki raportowano dla grupy bakterii; o skuteczności poszczególnych szczepów można wnioskować pośrednio (dotyczy to m.in. szczepu *L rhamnosus* GG ATCC 53103 przynależącego, jako jeden z 4-ech szczepów do analizowanej grupy *Lactobacillus spp.*) (Sharif 2023, Chi 2021);
- w przypadku niektórych interwencji nie osiągnięto wyników istotnych statystycznie (Sharif 2023, Chi 2021);
- na podstawie wyników analizy nie można jednoznacznie wnioskować o optymalnym składzie probiotyków (szczepów, dawek i czasu podawania) (Chi 2021);
- w badaniu Chi 2021 część populacji (5 z 45 badań) obejmowała wcześniaki z masą urodzeniową >1500g (Chi 2021);
- w badaniu Chi 2021 część interwencji (4 z 45 badań) obejmowała zastosowanie probiotyku+prebiotyku (Chi 2021).

## 5.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Celem odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania probiotyków w profilaktyce NEC u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g, 13.06.2024 r., przeprowadzono wyszukiwanie informacji z użyciem słów kluczowych: *probiotic*, *probiotics*, probiotyki. Przeszukano następujące źródła:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) <http://urpl.gov.pl/pl>;
- Food and Drug Administration (FDA) <https://www.fda.gov/>.

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą ogólnodostępnych wyszukiwarek internetowych.

Odnaleziono komunikat FDA z 29 września 2023 r. *Ostrzeżenie dotyczące stosowania probiotyków u wcześniaków*.

Tematem komunikatu jest ryzyko chorób inwazyjnych u wcześniaków, którym podano probiotyki zawierające żywe bakterie lub drożdże. Opisano przypadek wcześniaka o masie urodzeniowej <1000 g, któremu podawano probiotyk Evivo z olejem MCT (*Infinant Health*) w ramach opieki szpitalnej. U wcześniaka rozwinęła się sepsa wywołana przez bakterię *Bifidobacterium longum*, a w następnym dziecku zmarło. Evivo z olejem MCT to probiotyk zawierający żywą bakterię *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*. FDA prowadzi dochodzenie w sprawie śmierci wcześniaka. Dane z sekwencjonowania genomowego wskazują, że bakteria, która wywołała sepsę u noworodka, była genetycznie zgodna z bakteriami zawartymi w podawanym probiotyku.

Rekomendacje FDA zawarte w komunikacie:

- FDA podkreśla, że w literaturze medycznej opisano mikroorganizmy zawarte w probiotykach, jako wywołujące bakterie lub grzybicę, czasami o ciężkim przebiegu klinicznym, u wcześniaków lub niemowląt o bardzo niskiej masie urodzeniowej (VLBW).
- AAP stoi na stanowisku: „Biorąc pod uwagę brak produktów farmaceutycznych regulowanych przez FDA w Stanach Zjednoczonych, sprzeczne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności oraz potencjalne szkody w populacji wysoce wrażliwej, obecne dowody nie popierają rutynowego, powszechnego podawania probiotyków wcześniakom, szczególnie tym o masie urodzeniowej <1000 g”.
- FDA nie zatwierdziła żadnego produktu probiotycznego do stosowania jako leku lub produktu biologicznego u niemowląt. FDA jest świadoma, że niektóre niezatwierdzone, nieposiadające licencji probiotyki są sprzedawane w celu leczenia lub zapobiegania chorobom lub schorzeniom u niemowląt, w tym w celu zmniejszenia ryzyka NEC u wcześniaków. Świadczeniodawcy powinni być świadomi, że te produkty nie zostały poddane rygorystycznej ocenie FDA przed wprowadzeniem do obrotu pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności, ani nie zostały ocenione pod kątem zgodności z rygorystycznymi standardami produkcji, testowania leków i produktów biologicznych, w tym testowania na obecność organizmów obcych.
- FDA przypomina świadczeniodawcom, którzy podają probiotyki zawierające żywe bakterie lub drożdże w celu leczenia, łagodzenia lub zapobiegania chorobie lub stanowi zdrowia, że są zobowiązani do złożenia wniosku o dopuszczenie nowego leku do badań (*Investigational New Drug Application*).

[FDA 2023]

## 6. Przegląd analiz ekonomicznych

### 6.1. Opis metodyki

Celem odnalezienia analiz dotyczących efektywności kosztowej lub kosztów użyteczności zastosowania probiotyków w profilaktyce NEC u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g przeprowadzono kilkietapowe wyszukiwanie w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS, z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia.

Tabela 18. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja docelowa	Noworodki urodzone przedwcześnie z masą urodzeniową ≤1500g	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Probiotyki w profilaktyce martwiczego zapalenia jelit (NEC): <ul style="list-style-type: none"> <li>probiotyki trójszczepowe, spełniające kryteria ESPGHAN (<i>Bifidobacterium infantis</i> Bb-02, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 i <i>Str thermophilus</i> TH-4),</li> <li>inne probiotyki zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej.</li> </ul>	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Probiotyki zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej inne niż trójszczepowe, spełniające kryteria ESPGHAN (<i>Bifidobacterium infantis</i> Bb-02, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 i <i>Str thermophilus</i> TH-4)</li> <li>lub placebo lub brak probiotyku.</li> </ul>	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koszty, QALY, ICUR, ICER</li> </ul>	
Rodzaj publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza użyteczności kosztów;</li> <li>Analiza efektywności kosztów,</li> </ul>	Inne typy analiz.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje pełnotekstowe.</li> <li>Publikacje w językach: polskim i angielskim</li> </ul>	Publikacje w innych językach, abstrakty/postery konferencyjne.

Wyszukiwania dokonywano podczas wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy skuteczności i bezpieczeństwa (patrz rozdział 5). Selekcja publikacji została przeprowadzona niezależnie przez dwóch analityków, a rozbieżności były rozstrzygane drogą konsensusu. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w Rejestrze Analiz Efektywności Kosztowej (CEA) Tufts Medical Center (<https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>) z użyciem słów kluczowych *necrotizing enterocolitis*, *NEC*.

### 6.2. Opis włączonych analiz oraz wyniki

Do analizy włączono jedną analizę ekonomiczną (Craighead 2020), oceniającą efektywność kosztów zastosowania probiotyków w porównaniu do braku suplementacji probiotycznej w zapobieganiu NEC u niemowląt o bardzo niskiej masie urodzeniowej (VLBW)

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania wraz z kluczowymi wynikami.

Tabela 19. Charakterystyka i wyniki analizy ekonomicznej Craighead 2020

Publikacja	Charakterystyka modelu
<p><b>Craighead 2020</b></p> <p><b>USA</b></p> <p>Cel: zbadanie opłacalności profilaktycznego stosowania probiotyków w zapobieganiu NEC u noworodków o bardzo niskiej masie urodzeniowej (VLBW)</p>	<p><u>Porównanie:</u> Zastosowania probiotyków (<i>Bifidobacterium infantis</i> EVC001, probiotyk EVIVO) w porównaniu do braku suplementacji probiotycznej w zapobieganiu NEC u niemowląt o bardzo niskiej masie urodzeniowej (VLBW)</p> <p>Celem analizy nie było porównywanie konkretnych szczepów lub kombinacji szczepów tylko samej strategii profilaktyki.</p> <p><u>Metodyka:</u></p> <p>Technika analityczna: CEA*</p> <p>Drzewo decyzyjne [przy użyciu TreeAge]</p> <p>Horyzont: dożywotni</p>

Publikacja	Charakterystyka modelu
<p><u>Źródła finansowania:</u> nie wskazano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>Perspektywa: społeczna (przy czym kategorie kosztów wskazują na perspektywę płatnika publicznego)</p> <p>Dyskontowanie: 3% rocznie</p> <p>Waluta: dolar amerykański (USD; \$)</p> <p>Populacja: VLBW &lt;1500 g</p> <p>Obliczeń dokonano na teoretycznej kohorcie 55 000 noworodków (szacowana roczna liczba noworodków VLBW w USA)</p>

Wyniki

Zmniejszenie liczby przypadków NEC: 1 892  
 Zmniejszenie liczby zgonów: 702  
 Zmniejszenie przypadków umiarkowanego do ciężkiego NDI u przeżywających noworodków: 110  
 Koszt probiotykoterapii na jednego pacjenta: 2 207 USD (8 944,31 PLN)  
 Koszt inkrementalny (USD/PLN): 589 (2 387,04 PLN)  
 Efekt inkrementalny (QALY): 0,3  
 ICER\*: 1 868 USD/QALY (7 570,44 PLN/QALY); przy progu WTP założony na poziomie 100 000 USD/QALY jest uważane za opłacalne.

**Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej – koszty dla kohorty pacjentów (N=55 000)**

Wyniki kohorty pacjentów						
	Koszt [USD]	Efekt (QALY)	NEC (n)	Zgony (n)	Umiarkowany/ciężki NDI	Łagodny/brak NDI
Profilaktyczna probiotykoterapia	36 587 904 515	1 172 422	1 309	1 508	15 803	37 689
Brak probiotykoterapii	36 555 521 284	1 155 090	3 201	2 210	15 913	36 877
Różnica	32 383 231	17 332	-1 892	-702	-110	812

**Tabela 2. Wyniki analizy ekonomicznej – koszty inkrementalne**

Wyniki inkrementalne					
	Koszt [USD]	Koszt inkrementalny [USD]	Efekt (QALY)	Efekt inkrementalny (QALY)	ICER* [USD/QALY]
Profilaktyczna probiotykoterapia	665 235	589	21,3	0,3	1 868
Brak probiotykoterapii	664 646		21,0		

**Skróty:** QALY, długość życia skorygowane o jakość (ang. *life expectancy in discounted quality adjusted life years*); ICER, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), NDI, ang. *neurodevelopmental impairment*, zaburzenia neurorozwojowe.

\* Wynik prezentuje ICUR. W literaturze anglojęzycznej właściwie każdy rodzaj analizy inkrementalnej nazywa się *cost-effectiveness analysis*, nawet jeśli opiera się ona o wykazanie zysku w QALY, a wynik określa się jako ICER (a nie ICUR). Jest to kwestia czysto terminologiczna.

Uwaga (1): Wartości w PLN zostały wyliczone na podstawie średnich kursów walut obcych wg NBP na dzień 07.06.2024 r. (1GBP: 4,0527 PLN) <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>;

Uwaga (2): Próg opłacalności został oszacowany zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) na podstawie Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 30.10.2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021.

### 6.3. Podsumowanie

Do analizy włączono jedną analizę ekonomiczną (Craighead 2020), oceniającą efektywność kosztów zastosowania probiotyków w porównaniu do braku suplementacji probiotycznej w zapobieganiu NEC u niemowląt o bardzo niskiej masie urodzeniowej (VLBW). Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania profilaktycznej probiotykoterapii, względem braku suplementacji probiotycznej wyniósł 1 868 USD/QALY (ok. 7 600 PLN/QALY). Wyniki wskazują na uzyskane korzyści ekonomicznych z zastosowania profilaktycznej probiotykoterapii u VLBW - wartości ICUR znajdują się poniżej progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (przyjęty próg opłacalności w Polsce: 190 380 PLN/QALY).



## 7. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

W celu odnalezienia informacji dotyczących rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych przyjętych w innych krajach w zakresie stosowania probiotyków w profilaktyce NEC, w dniach 27-31.05.2024 r. dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych (w tym <https://www.google.com>), za pomocą odpowiednich słów kluczowych w języku angielskim lub w innych językach (*probiotic, necrotizing enterocolitis, preterms, nutrition* w połączeniu z *funding, organisation, list of benefits*) oraz na poniższych stronach internetowych:

- Australia (<http://www.health.gov.au> <http://www.mbsonline.gov.au/> <http://www.sahealth.sa.gov.au/>),
- Belgia (<https://kce.fgov.be/en>),
- Chorwacja (<https://www.hzzo.hr/zdravs.tveni-sustav-rh/popis-ugovorenih-zdravs.tvenih-partnera-usluga/>),
- Czechy (<https://www.sukl.cz/> ; <https://www.mzcr.cz/> ; <https://www.vzp.cz/>),
- Estonia (<https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054>),
- Francja (<http://www.has-sante.fr/>),
- Hiszpania (<https://avalia-t.sergas.es>),
- Kanada (<http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca> <https://hpr-rps.hres.ca/>),
- Litwa (<https://e-seimas.lrs.lt/portal/documentSearch/lt>),
- Niderlandy (<http://www.zorginstituutnederland.nl/> <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-volksgesondheid-welzijn-en-sport>),
- Niemcy (<https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>),
- Norwegia (<https://nyemetoder.no/>),
- Nowa Zelandia (<http://www.pharmac.health.nz>),
- Słowacja (<https://www.health.gov.sk/?zkszm>, <https://www.uvzsr.sk/en>),
- Stany Zjednoczone (<https://www.cms.gov/>, <https://www.ahrq.gov/>),
- Szwajcaria (<https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/201910010000/832.112.31.pdf>),
- Wielka Brytania (<http://www.nice.org.uk/>; <https://www.gov.uk/> ; [www.nhs.uk](http://www.nhs.uk)),
- Szkocja (<http://www.scottishmedicines.org.uk>, <https://www.nss.nhs.scot/>),
- Walia (<http://www.wales.nhs.uk/>, <https://awttc.nhs.wales/>, <https://whssc.nhs.wales/>),
- Irlandia (<http://www.ncpe.ie/>), <https://www.hiqa.ie/>, <https://www.hse.ie/eng/>, <https://www.gov.ie/en/>),
- Włochy (<https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/home>, <https://www.iss.it/web/iss-en/health-technology-assessment>, <https://www.salute.gov.it>),
- Dania (<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>),
- Szwecja (<https://www.tlv.se/>, <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/>),
- Finlandia (<https://stm.fi/etusivu> <https://finlex.fi/fi/>),
- Nowa Zelandia (<http://www.healthsac.net/publications/publications.php>),
- Rumunia (<https://legislatie.just.ro/>),
- Węgry (<https://ogyei.gov.hu/nyitoidal>).

Odnaleziono i włączono do analizy 4 dokumenty pochodzące ze Wschodniej Anglii, Zachodniej Szkocji, Szwajcarii oraz Australii, w których przedstawione zostały informacje dotyczące profilaktyki NEC z zastosowaniem probiotyków. Poniżej przedstawiono odnalezione informacje.

## 7.1. Przegląd odnalezionych informacji

### Anglia Wschodnia

Wytyczne kliniczne: Rutynowe stosowanie probiotyków w celu zapobiegania NEC u wcześniaków wysokiego ryzyka.

Dokument do stosowania na oddziałach noworodkowych w Anglii Wschodniej(ang. *East of England*, EoE) przez personel medyczny (m.in. pielęgniarki noworodkowe, dietetyków, farmaceutów).

Celem niniejszego dokumentu jest zapewnienie wytycznych dla oddziałów noworodkowych w Anglii Wschodniej dotyczących rutynowego podawania wielogatunkowych probiotyków wszystkim niemowlętom spełniającym określone kryteria wymienione poniżej. Obecnie nie ma wystarczających dowodów naukowych wysokiej jakości, aby zalecać jeden produkt probiotyczny. Zaleca się jednostkom wybranie jednego ze skojarzonych produktów zawierających szczepy o udowodnionej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie oraz opracowanie lokalnych SOP/formularza we współpracy z lokalnymi zespołami mikrobiologicznymi i farmaceutycznymi w oparciu o dowody i wytyczne zawarte w niniejszym dokumencie.

Stosowanie probiotyków powinno stanowić część standardu opieki na oddziale.

Standardy audytu:

- 100% niemowląt w EoE spełniających kryteria do podawania probiotyków otrzymuje pierwszą dawkę, gdy tylko są gotowe do żywienia dojelitowego.
- Jeżeli niemowlę spełniające kryteria do podawania probiotyków nie otrzymuje probiotyków, gdy tylko będzie gotowe do karmienia, przyczyna odstępstwa jest wyraźnie zapisane w dokumentacji medycznej.
- 100% rodziców, których niemowlę spełnia kryteria do podawania probiotyków, zostało z nimi omówionych na temat korzyści i zagrożeń i/lub otrzymało pisemną informację o probiotykach.
- zaprzestaje się podawania probiotyków niemowlętom zgodnie z przyjętymi wytycznymi

Zalecenia:

Probiotyki należy podawać niemowlętom z grupy najwyższego ryzyka NEC:

- noworodki urodzone przed 32. t.c.,
- wcześniaki z bardzo niską masą urodzeniową (tj. 32–37 t.c. i <1500g.),
- inne dzieci zagrożone dysbiozą, które mogą odnieść korzyść ze stosowania probiotyków (np. krótkie jelito/wytrzewienie).

Przed podjęciem decyzji o suplementacji należy omówić tę kwestię z rodzicami niemowlęcia, neonatologiem i chirurgiem.

Zalecenia dotyczące rozpoczęcia stosowania probiotyków:

- podawanie probiotyków należy rozpocząć natychmiast po uznaniu, że niemowlę jest gotowe do żywienia dojelitowego (najlepiej w pierwszym dniu po urodzeniu).
- jeżeli odciążone mleko matki/siara nie jest dostępna lub może nastąpić opóźnienie, probiotyki należy nadal podawać każdemu dziecku przez sondę NG/UG lub bezpośrednio do jamy ustnej, gdy uzna się je za gotowe do żywienia dojelitowego (najlepiej od pierwszego dnia po porodzie)

Zalecenia dotyczące zaprzestania stosowania probiotyków:

- probiotyki należy kontynuować do około 34 tygodnia skorygowanego wieku w przypadku niemowląt urodzonych przed 32 t.c. Rozważ kontynuację płynnych preparatów probiotycznych do wyczerpania bieżącego zapasu.

- w przypadku niemowląt <1500 g i urodzonych 32-36 t.c. należy przerwać podawanie probiotyków przy wypisie.
- ryzyko translokacji bakterii i sepsy może być zwiększone, gdy niemowlę jest w stanie krytycznym. Probiotyki należy zatem odstawić wraz z karmieniem, jeśli stan zdrowotny niemowlęcia się pogarsza, niemowlę ma sepsę lub objawy rozwijającego się NEC. Probiotykoterapię można wznowić, gdy tylko karmienie zostanie wznowione.
- niemowlęta przenoszone między oddziałami powinny kontynuować terapię probiotyczną, jeśli nadal spełniają kryteria jej stosowania. Stosowany produkt będzie zależał od lokalnych SOP zgodnie z niniejszymi wytycznymi sieciowymi.

W Wielkiej Brytanii dostępne są trzy preparaty probiotyczne zawierające szczepy *Bifidobacteria* i *Lactobacilli* (z lub bez *Streptococcus thermophilus*).

Wszystkie trzy produkty są wytwarzane zgodnie ze standardami GMP oraz mają zidentyfikowane potencjalne zalety i wady. Jednostkom zaleca się rozważenie poniższych punktów i wybranie produktu, który najlepiej spełnia ich indywidualne wymagania.

**Tabela 20. Podsumowanie informacji o preparatach probiotycznych w Wielkiej Brytanii zawierających szczepy *Bifidobacteria* i *Lactobacilli* (NHS 2022)**

	Nazwa handlowa probiotyku		
	ProPrams	Labinic	Infloran
<b>Szczepy probiotyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bifidobacterium Infantis</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium lactis</i></li> <li>• <i>Streptococcus thermophilus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus acidophilus</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium bifidum</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium Infantis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bifidobacterium bifidum</i></li> <li>• <i>Lactobacillus Acidophilus</i></li> </ul>
<b>Postać</b>	Proszek - postać podkreślona przez ESPGHAN jako ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego	płyn	Proszek – postać podkreślona przez ESPGHAN jako ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego
<b>Rekomendacje i dowody naukowe</b>	Zawiera trzy szczepy probiotyczne warunkowo zalecane przez ESPGHAN. Zalecenie oparte na danych RCT wykazujących wyraźną redukcję NEC w dwóch badaniach (1244 niemowląt o średniej masie urodzeniowej ok. 1050 g). (7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutralna rekomendacja ESPGHAN.</li> <li>• Niedawno opublikowane badanie RCT wykazało, że Labinic skutecznie skraca czas do osiągnięcia pełnowartościowego pokarmu, zmniejsza rozwój nietolerancji pokarmowych, liczbę dni z rozdęciem brzucha i brakiem pokarmu doustnego oraz częstość występowania NEC w porównaniu z placebo.</li> <li>• Najnowszy przegląd Cochrane wspiera stosowanie kombinacji gatunków <i>Lactobacillus</i> i <i>Bifidobacterium</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak zaleceń ESPGHAN.</li> <li>• RCT i dane obserwacyjne pokazują, że szczepy probiotyczne zawarte w Infloran są skuteczne w zapobieganiu NEC.</li> <li>• Niedawny przegląd Cochrane oraz przegląd systematyczny i niedawna metaanaliza RCT wspierają stosowanie kombinacji gatunków <i>Lactobacillus</i> i <i>Bifidobacterium</i>.</li> </ul>
<b>Koszt stosowania</b>	Koszt (2021) 6,90 GBP za niemowlę dziennie (5,52 GBP ze zniżką). ProPrams jest najdroższym ze wszystkich produktów.	Koszt (2021) 15,95 GBP za butelkę 5 ml. Każda butelka zapewnia 25 dawek (80 pensów dziennie).	20 kapsułek kosztuje 14 funtów (70 pensów dziennie)
<b>Pozostałe informacje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ograniczone krótkoterminowe stosowanie w sieci EOE</li> <li>• Wyprodukowano zgodnie z europejskimi standardami produkcji (certyfikat cGMP).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Długoletnie, sprawdzone zastosowanie i doświadczenie w sieci EOE, w tym opublikowane dane wykazujące redukcję NEC związaną z rutynową suplementacją.</li> <li>• Wyprodukowano zgodnie z europejskimi standardami produkcji (certyfikat cGMP).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus acidophilus</i> jest szczepem częściowo produkującym D-mleczan, dla którego nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa u wcześniaków.</li> <li>• Wyprodukowano zgodnie z europejskimi standardami produkcji (certyfikat cGMP).</li> </ul>

Aby zapewnić odpowiednią dostawę, dawkowanie i zarządzanie na oddziale noworodkowym, probiotyki należy przepisywać za pośrednictwem uzgodnionego przez każdy Trust systemu przepisywania leków w aptekach i podawać po sprawdzeniu przez dwie dyplomowane pielęgniarki.

Każda jednostka powinna opracować własną procedurę SOP dotyczącą obsługi i podawania wybranego preparatu probiotycznego, z uwzględnieniem poniższych zasad:

- Siara (colostrum) lub EBM (odciągnięte mleko matki) powinny być płynem z wyboru podczas przygotowywania sproszkowanych preparatów probiotycznych (ProPrems lub Inflanor).
- Probiotyki w proszku powinny być podawane natychmiast po przygotowaniu. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.
- Jeśli niemowlę jest karmione piersią, dawkę probiotyku należy podać bezpośrednio przed planowanym karmieniem.
- Jeśli niemowlę może otrzymywać pokarm, ale siara/EBM nie są dostępne należy kontynuować podawanie probiotyków. Użyć sterylnej wody do rozpuszczenia sproszkowanych preparatów i podawać bezpośrednio na język lub przez zgłębnik NGT/OGT. Po podaniu przepłukać zgłębnik 0,5 ml sterylnej wody.
- Niemowlęta karmione w sposób ciągły powinny otrzymywać probiotyki, jednak nie powinny być dodawane do butelek/pojemników lub strzykawek z pokarmem ciągłym.
- Należy upewnić się, że stosowanie probiotyków jest odnotowane w dokumentacji medycznej niemowlęcia i w dziennym podsumowaniu w *BadgerNet*.

### Szkocja Zachodnia

Niniejsze wytyczne mają zastosowanie do całego personelu medycznego i pielęgniarskiego opiekującego się wcześniakami na oddziałach neonatologicznych w Szkocji Zachodniej. Jej celem jest opisanie bezpiecznych praktyk żywieniowych dla wcześniaków, zwłaszcza tych, u których występuje zwiększone ryzyko nietolerancji pokarmu i NEC. Nie mają one zastosowania u niemowląt z wrodzonymi nieprawidłowościami przewodu pokarmowego lub niemowląt rozpoczynających karmienie dojelitowe po operacji przewodu pokarmowego lub po zachowawczo leczonym NEC. Wytyczne muszą być stosowane w połączeniu ze staranną, zindywidualizowaną oceną kliniczną.

Zgodnie z protokołem już zainicjowanym, jako rutynowy, na oddziale noworodkowym trzeciego stopnia, inicjacja probiotyków byłaby proponowana wg. następującej procedury:

1. *„Porozmawiaj z rodzicami i zaoferuj im pisemne informacje (niniejsze wytyczne lub PIL lub oba, jeśli sobie tego życzą). Konkretna pisemna zgoda nie jest wymagana, ale informacje powinny być dostępne dla rodziców, aby zrozumieli, dlaczego decydujemy się na stosowanie probiotyków; następnie należy udokumentować to w notatkach (tak jak robimy to w przypadku transfuzji krwi).*
2. *Rozpoczęcie podawania probiotyków każdemu dziecku urodzonemu <32 t.c. lub ważącemu <1500 g w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia żywienia dojelitowego.*
3. *Zapisać w karcie leków (ang. drug kartex) w następujący sposób: LaBiNIC 0,16ml raz dziennie przez NG lub doustnie.*
4. *LaBiNIC jest pobierany bezpośrednio z butelki i podawany bez dalszego rozcieńczania doustnie lub przez zgłębnik. Przed użyciem należy zawsze wstrząsnąć butelką. Ponieważ LaBiNIC jest oleistą zawiesiną, należy zalecić podawanie mleka, aby „przepłukać” dawkę przez zgłębnik i zapobiec zatkaniu. Jeśli dziecko jest karmione w bolusie, sugerujemy podanie dawki przed karmieniem.*
5. *Kontynuować podawanie probiotyków do około 34 tygodnia życia (wcześniejsze lub późniejsze odstawienie według zaleceń konsultanta).*
6. *Rozważyć tymczasowe odstawienie probiotyków u każdego dziecka, które jest poważnie chore lub ma posocznicę i podkreślić ich stosowanie w rozmowach z konsultantem mikrobiologicznym”.*

### Australia

Odnaleziono dokument *South Australian Neonatal Medication Guidelines* opisujący zastosowanie probiotyku Infloran (*Bifidobacterium bifidum* i *Lactobacillus acidophilus*).

Wytyczne zostały opracowane w celu promowania i ułatwiania standaryzacji oraz spójności praktyki, przy zastosowaniu podejścia multidyscyplinarnego. Wytyczne opierają się na przeglądzie opublikowanych dowodów naukowych i opinii ekspertów.

Jeśli z uzasadnionych powodów klinicznych zostanie podjęta decyzja o odstąpieniu od wytycznych, lekarz prowadzący musi odnotować w dokumentacji medycznej pacjenta podjętą decyzję, przez kogo została ona podjęta oraz ew. szczegółowe powody odstąpienia od wytycznych.

Ogólnokrajowe wytyczne nie odnoszą się do wszystkich elementów praktyki klinicznej i zakładają, że poszczególni lekarze są odpowiedzialni za omawianie probiotykoterapii z rodzicami niemowlęcia (w odpowiednich warunkach).

Jedna kapsułka zawiera: *Bifidobacterium bifidum* 1 miliard jednostek tworzących kolonie (CFU) i *Lactobacillus acidophilus* 1 miliard CFU.

#### Dawkowanie i wskazania

Probiotyk stosowany w celu zapobiegania NEC i zmniejszenia śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny:

- dla noworodków urodzonych w wieku ciążowym poniżej 32 t.c. ORAZ otrzymujących co najmniej 1 ml pokarmu co 4 godziny. Kontynuować do 34 tygodnia skorygowanego wieku,
- leczenie dzieci urodzonych powyżej 32 t.c. ekstremalnym ograniczeniem wzrostu może być również rozważane według uznania lekarza. Kontynuować przez 2 tygodnie.

Dawkowanie:

- aktualnie podawany pokarm dojelitowy  $\leq 1$  mL na godzinę - pół kapsułki dziennie (1 ml po rozpuszczeniu),
- aktualnie podawany pokarm dojelitowy  $> 1$  mL na godzinę - jedna kapsułka dziennie (2 ml po rozpuszczeniu).

#### Przygotowanie i podawanie

Doustnie. Wymieszać jedną kapsułkę z 2 ml odciągniętego mleka matki lub mieszanki (zależnie od tego, co jest podawane noworodkowi). Jeśli podaż mleka matki jest ograniczona, preparat Infloran można przygotować w sterylnej wodzie.

Podać jako pojedynczą dawkę bolus. Wyrzucić pozostałą mieszaninę.

#### Działania niepożądane

Luźne stolce, sepsa.

#### Monitorowanie

Sepsa.

#### Wskazówki praktyczne:

- przeciwwskazane u noworodków z posocznicą, NEC, spontaniczną perforacją jelit i stomią jelita cienkiego. Podanie może być rozpoczęte według uznania konsultanta we wskazanej populacji, gdy uważa się, że osiągnięto integralność błony śluzowej jelit,
- nie stosować, gdy noworodek nie przyjmuje pokarmu doustnie,
- zawsze podawać jako pojedynczą dawkę w bolusie,
- jeśli istnieje obawa o tolerancję dodatkowego mleka dla niemowląt karmionych bardzo małą ilością pokarmu, podawanie należy omówić z konsultantem prowadzącym leczenie.

## **Szwajcaria**

Odnaleziono dokument będący protokołem przyjętym do zastosowania w dwóch szpitalach uniwersyteckich (wspólny protokół CHUV/Lausanne – HUG), dotyczący stosowania probiotyków w neonatologii, w profilaktyce NEC.

Produkt Proprems (1 saszетка zawiera  $2 \times 10^{11}$  UFC: *Bifidobacterium lactis* (BB-12) min. 350 milionów, *Streptococcus thermophilus* (TH-4) min. 300 milionów, *Bifidobacterium infantis* (BB-02) min. 350 milionów).

- Profilaktyka NEC u wcześniaków <32 t.c. lub <1500g przy nawet minimalnym żywieniu dojelitowym (gdy układ pokarmowy dziecka zaczyna funkcjonować). Postępowanie należy rozpocząć już w 72 godzinach życia, jeśli dziecko jest karmione, niezależnie od objętości karmienia.
- Przygotowanie roztworu w sposób, który pozwala uniknąć zanieczyszczenia środowiska. Rozcieńczyć zawartość saszетки w co najmniej 1 ml wody – wymieszać roztwór.
- Podanie z posiłkiem – należy podać całą zawiesinę przez rurkę nosowo-gardłową, następnie należy podać mleko.
- Informacje szczegółowe:
  - zastąpił produkt PharmAlp Défense,
  - Proprems może być podawany jednocześnie z antybiotykami,
  - ze względu na stabilność należy przygotować zawiesinę ProPrems tuż przed podaniem pacjentowi. Nie stosować zawiesiny dłużej niż 30 minut po przygotowaniu.
- Przeciwwskazania : Pacjenci na czczo lub ze stwierdzonym NEC.
- Leczenie trwa 28 dni.
- Wskazanie i przepisywanie probiotyku odnotowane w dokumentacji (program Clinisoft).

## 7.2. Podsumowanie

Odnaleziono i włączono do analizy 4 dokumenty pochodzące z Anglii Wschodniej, Szkocji Zachodniej, Szwajcarii oraz Australii, w których przedstawione zostały informacje dotyczące profilaktyki NEC z zastosowaniem probiotyków.

Z informacji zawartych w odnalezionych dokumentach wynika, że w praktyce klinicznej w Anglii Wschodniej, Szkocji Zachodniej, Szwajcarii oraz Australii stosuje się probiotykoterapię w profilaktyce NEC u noworodków z grup ryzyka NEC.

W Anglii Wschodniej wskazuje się na możliwość wyboru probiotyku z trzech produktów zawierających zalecane kombinacje szczepów, w zależności od lokalnych preferencji (NHS 2022). W Szkocji Zachodniej (NHS 2020) oraz Australii (NMG 2020) dokumenty zalecają stosowanie konkretnego produktu probiotycznego. Protokół z wybranych placówek w Szwajcarii także wskazuje konkretny produkt. Zalecane do zastosowania szczepy probiotyczne (kombinacje szczepów):

- *B Infantis*, *B lactis*, *Str thermophilus* (Anglia Wschodnia, Szwajcaria),
- *L acidophilus*, *B bifidum*, *B Infantis* (Anglia Wschodnia, Szkocja Zachodnia),
- *B bifidum*, *L Acidophilus* (Anglia Wschodnia, Australia).

Decyzja o podjęciu podawania probiotyków powinna być poprzedzona rozmową z rodzicami, a prowadzona probiotykoterapia odnotowana w dokumentacji medycznej noworodka. Nie odnaleziono jednoznacznych informacji, czy wskazane probiotyki są finansowane ze środków publicznych we wskazanych czterech analizowanych krajach i innych.

## 8. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

W świetle aktualnych regulacji formalno-prawnych świadczenie obejmujące probiotykoterapię w zapobieganiu NEC u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g nie jest finansowane ze środków publicznych.

Jak wskazano w rozdziale 4.7 spośród alternatywnych technologii medycznych w profilaktyce NEC stosowane jest w Polsce **mleko matki EBM** lub **mleko matki od dawcy DHBM** podawane w ramach **żywienia dojelitowego** (patrz rozdział 4.7.). Obowiązujące rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, uwzględnia procedurę medyczną: 99.87. *Żywienie dojelitowe* w wykazie, stanowiącym załącznik nr 1 do rozporządzenia, część I. Świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi.

Zgodnie z zarządzeniem nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29.03.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne, świadczenie żywienie dojelitowe mlekiem matki EBM oraz mlekiem matki od dawcy DHBM mogą być rozliczane jako produkt 5.53.01.0000001 Żywienie dojelitowe mlekiem z banku mleka kobiecego lub odciągniętym mlekiem matki z Katalogu produktów do sumowania do grup JGP: N21, N21A, N22, N22A, N23, N24, N25, PZN01, PZN02, PZN03, PZN04. Żywienie dojelitowe u noworodków i dzieci może być rozliczane również w ramach produktów dostępnych w Katalogu produktów do sumowania: 5.53.01.0000006 Żywienie dojelitowe, 5.53.01.0000002 Żywienie dojelitowe mlekiem modyfikowanym (patrz Tabela 22).

W KŚOZ wskazano, że grupy JGP: N21, N21A, N22, N22A, N23, N24, N25, PZN01, PZN02, PZN03, PZN04, dedykowane są populacji zgodnej ze wskazaną do stosowania produktu ProPrems, tj. wcześniakom z niską masą urodzeniową. Zaznaczono również, że do wskazanych grup mogłoby być dosumowywane nowe świadczenie probiotykoterapii z zastosowaniem produktu ProPrems.

**Tabela 21. Załącznik Nr 1a do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. (katalog grup)**

Lp.	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hosp.	Wartość p. hosp. dzień przyjęcia = dzień wypisu - typ umowy hosp./ hosp. planowa	Wartość p. hosp. 1-dniowej - typ umowy hospitalizacja/ hosp. planowa	Wartość p. hosp. 2-dniowej - typ umowy hosp./ hosp. planowa	W.p. osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hosp.
<b>N - Położnictwo i opieka nad noworodkami</b>									
1	<b>N21</b>	5.51.01.0013021	Ciężka patologia noworodka > 30 dni	<b>62 255</b>	<b>30</b>	-	-	-	<b>1 002</b>
2	<b>N21A</b>	5.51.01.0013040	Ciężka patologia noworodka urodzonego przedwcześnie > 30 dni	<b>76 005</b>	<b>30</b>	-	-	-	<b>1 002</b>
3	<b>N22</b>	5.51.01.0013022	Noworodek wymagający intensywnej terapii	<b>20 831</b>	<b>20</b>	<b>10 416</b>	<b>13 888</b>	<b>17 359</b>	<b>334</b>
4	<b>N22A</b>	5.51.01.0013041	Noworodek wymagający intensywnego monitorowania i specjalistycznej opieki	<b>10 232</b>	<b>20</b>	-	-	-	<b>334</b>
5	<b>N23</b>	5.51.01.0013023	Noworodek wymagający rozszerzonej diagnostyki	<b>25 121</b>	<b>12</b>	-	-	-	<b>278</b>
6	<b>N24</b>	5.51.01.0013024	Noworodek wymagający szczególnej opieki	<b>4 941</b>	<b>10</b>	-	-	-	<b>222</b>
7	<b>N25</b>	5.51.01.0013025	Noworodek wymagający wzmożonego nadzoru	<b>2 235</b>	<b>8</b>	<b>1 118</b>	<b>1 490</b>	<b>1 863</b>	<b>167</b>
<b>PZ - choroby dziecięce - leczenie zabiegowe</b>									
8	<b>PZN01</b>	5.51.01.0018079	Kompleksowe zabiegi chirurgii noworodka i niemowlęcia *	<b>29 725</b>	<b>24</b>	-	-	-	<b>401</b>
9	<b>PZN02</b>	5.51.01.0018080	Duże zabiegi chirurgii noworodka i niemowlęcia *	<b>19 614</b>	<b>21</b>	-	-	-	<b>401</b>
10	<b>PZN03</b>	5.51.01.0018081	Średnie zabiegi chirurgii noworodka i niemowlęcia *	<b>7 457</b>	<b>18</b>	-	-	-	<b>401</b>
11	<b>PZN04</b>	5.51.01.0018082	Małe zabiegi chirurgii noworodka i niemowlęcia *	<b>5 734</b>	-	-	-	-	-

**Skróty:** wartość p. – wartość punktowa; hosp. – hospitalizacja; \*oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

**Tabela 22. Załącznik Nr 1c do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. (katalog produktów do sumowania)**

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość p. - hospitalizacja	Zakres Świadczeń*	Uwagi	Możliwość sumowania
1	5.53.01.0000001	Żywienie dojelitowe mlekiem z banku mleka kobiecego lub odciągniętym mlekiem matki	185	przedstawiono poniżej tabeli	<ul style="list-style-type: none"> <li>za każdy dzień żywienia dojelitowego wcześniaków do ukończenia 4 tygodnia życia wieku korygowanego oraz chorych noworodków, które nie mogą być karmione piersią, do 4 tygodnia życia.</li> </ul>	N21, N21A, N22, N22A, N23, N24, N25, PZN01, PZN02, PZN03, PZN04
2	5.53.01.0000002	Żywienie dojelitowe mlekiem modyfikowanym	44			
3	5.53.01.0000006	Żywienie dojelitowe	108	Chirurgia dziecięca; neurochirurgia dla dzieci; urologia dla dzieci	<ul style="list-style-type: none"> <li>za każdy dzień żywienia;</li> <li>w zakresach: neonatologia/neonatologia - drugi poziom referencyjny/neonatologia - trzeci poziom referencyjny, oraz chirurgia dziecięca, neurochirurgia dla dzieci, urologia dla dzieci - rozliczenie możliwe z grupami: N21, N21A, N22, N22A, N23, N24, N25 oraz PZN01, PZN02, PZN03, PZN04 w odniesieniu do niemowląt między 4 a 26 tyg. życia;</li> <li>zgodnie z zasadami określonymi w "Standardach żywienia pozajelitowego" PTŻPDiM lub, w przypadku dzieci, zgodnie z zasadami określonymi przez PTŻKD.</li> </ul>	Katalog 1a Katalog 1b

**Skróty:** wartość p. – wartość punktowa; \* Alergologia u dzieci; audiologia i foniatria dla dzieci/audiologia i foniatria dla dzieci specjalistyczna; chirurgia dziecięca; chirurgia klatki piersiowej dla dzieci; chirurgia onkologiczna dla dzieci; chirurgia plastyczna dla dzieci; chirurgia szczękowo-twarzowa dla dzieci; choroby płuc dla dzieci/ choroby płuc dla dzieci specjalistyczna; choroby zakaźne dla dzieci; dermatologia i wenerologia dla dzieci/dermatologia i wenerologia dla dzieci specjalistyczna; diabetologia dla dzieci/diabetologia dla dzieci specjalistyczna; endokrynologia dla dzieci; gastroenterologia dla dzieci; immunologia kliniczna dla dzieci/ immunologia kliniczna dla dzieci specjalistyczna; kardiologia dla dzieci/ kardiologia dla dzieci specjalistyczna; nefrologia dla dzieci; neurochirurgia dla dzieci; neurologia dla dzieci/neurologia dla dzieci specjalistyczna; okulistyka dla dzieci; onkologia i hematologia dziecięca; ortopedia i traumatologia narządu ruchu dla dzieci; otorynolaryngologia dla dzieci; pediatria; reumatologia dla dzieci/ reumatologia dla dzieci; toksykologia kliniczna dla dzieci; transplantologia kliniczna dla dzieci; urologia dla dzieci.



## 8.2. Opinia Prezesa NFZ

W odpowiedzi na pismo Ministra Zdrowia, znak: DLG.742.71.2023.MGL z dnia 22.04.2024 r. w sprawie przedstawienia stanowiska dotyczącego wniosku o zakwalifikowanie świadczenia: „*Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (NEC) u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g z wykorzystaniem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN*” jako świadczenia gwarantowanego, Prezes NFZ przekazał poniższe informacje w przedmiotowym zakresie:

- „Z danych dostępnych w systemie informatycznym NFZ (stan na dzień 26.04.2024 r.) wynika, że w 2023 r. z powodu rozpoznania ICD-10 P77 *Martwicze zapalenie jelit płodu i noworodka* hospitalizowanych było **134 pacjentów** (w analizach uwzględniono ICD-10 P77 jako rozpoznanie główne lub współistniejące);
- Całkowity koszt terapii probiotycznej (przy zastosowaniu produktu ProPrems) na podstawie danych z KŚOZ: (1) Wariant 1: ██████████; (2) Wariant 2 (maksymalny): ██████████;
- Przedstawione w KŚOZ dane wskazują na istotną skuteczność produktu ProPrems u wcześniaków z niską masą urodzeniową zatem stosowanie profilaktyki probiotykami w tej populacji wyduje się uzasadnione.
- Zastrzeżenia Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej (DSOZ) NFZ budzi sugerowany sposób finansowania produktu ProPrems poprzez umożliwienie jego odrębnego rozliczenia jako świadczenia z katalogu świadczeń do sumowania (Załącznik 1c do Zarządzenia SZP) w ramach LSz. W tym miejscu należy zauważyć, że w załączniku 1a do zarządzenia SZP znajdują się grupy JGP dedykowane do leczenia noworodków wymagających intensywnego nadzoru lub szczególnej opieki, w tym wcześniaków ze skrajnie niską masą urodzeniową (JGP: N21; N21A; N22; N22A; N23; N24; N25; PZN01; PZN02; PZN03; PZN04) – grupy te zostały również wskazane w KŚOZ. Uśrednione koszty tych świadczeń obejmują kompleksowe wysokospecjalistyczne postępowanie w grupie noworodków, wymagającej intensywnego leczenia między innymi z powodu niedojrzałości narządowej. Postępowanie u tych pacjentów ma na celu nie tylko leczenie istniejących zaburzeń ale również zapobieganie możliwym powikłaniom związanym z niedojrzałością narządową.
- W ocenie DSOZ podawanie ww. probiotyku w warunkach szpitalnych mogłoby podlegać rozliczeniu w ramach kosztów grup JGP dedykowanych do leczenia noworodków urodzonych przedwcześnie. Jak wykazano w KŚOZ szacowany całkowity koszt produktem ProPrems terapii 1 dziecka wynosi około ████████ PLN (terapia dzienna ████████ PLN × 22 dni stosowania profilaktyki). W ocenie DSOZ potencjalne wprowadzenie do standardów leczenia nowych rozwiązań (profilaktyka NEC u dzieci urodzonych przedwcześnie) nie zawsze powinno wiązać się wyodrębnieniem do sumowania kosztów nowego świadczenia, zwłaszcza w sytuacji, gdy ww. koszt jest porównywalny lub niejednokrotnie istotnie niższy niż koszty innych świadczeń, leków (np. antybiotyki o szerokim spektrum, leki przeciwgrzybicze) finansowanych w ramach wartości grup JGP dedykowanych do leczenia noworodków urodzonych przedwcześnie.
- Umożliwienie sumowania przedmiotowego świadczenia z wybranymi grupami JGP, które z założenia obejmują uśrednione koszty leczenia pacjentów w określonej sytuacji klinicznej, mogą prowadzić do pogłębienia oczekiwań ze strony środowisk medycznych/farmaceutycznych dotyczących finansowania kolejnych świadczeń/ produktów leczniczych w mechanizmie sumowania.

## 8.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

W poniższym rozdziale przedstawiono oszacowanie wydatków związanych z zakwalifikowaniem świadczenia opieki zdrowotnej pn. „*Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (NEC) u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g z wykorzystaniem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN*”, jako świadczenie gwarantowane, z perspektywy płatnika publicznego.

### 8.3.1. Oszacowanie wg KŚOZ

#### Scenariusz oszacowań przedstawionych w KŚOZ

- 1) Populacja, która ma zostać objęta świadczeniem: wcześniaki z masą urodzeniową poniżej 1 500g  
Liczebność populacji: 2 514;
- 2) Dynamika upowszechniania świadczenia: nie określono;
- 3) Czas stosowania świadczenia (liczba dni hospitalizacji): Wariant 1: 22 dni (Różańska 2015); Wariant 2 (maksymalny): 50 dni (dane producenta);
- 4) Koszt dzienny interwencji (terapii produktem ProPrams; dane od producenta produktu 2022) dla jednego pacjenta: ████████ PLN;
- 5) Koszt terapii probiotycznej (produktem ProPrams) dla jednego pacjenta: ████████ PLN;
- 6) Całkowity koszt terapii probiotycznej: Wariant 1: ████████ PLN; Wariant 2 (maksymalny): ████████ PLN;
- 7) Koszt zapobiegania NEC u jednego dziecka: ████████ PLN.

Koszt świadczenia obejmuje koszt dzienny produktu ProPrams. Proponowany sposób rozliczenia obejmuje rozliczenie za każdy dzień żywienia, przy wskazanym koszcie produktu probiotycznego, do sumowania z grupami JGP rozliczanymi w leczeniu wcześniaków, tj. N21, N22, N23, N24, N25, PZN01, PZN02, PZN03, PZN04 (analogicznie do możliwości rozliczania z wyróżnianymi grupami produktów żywienia dojelitowego).

W KŚOZ dodatkowo przedstawiono oszacowanie oszczędności wynikających z probiotykoterapii w zapobieganiu NEC. Poniżej przedstawiono założenia i wyniki oszacowań:

- 1) Populacja leczona na NEC: wcześniaki z niską masą urodzeniową. Liczebność populacji: 219;
- 2) Średni koszt hospitalizacji wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1 500 g przez 22 dni – bez infekcji: ok. 10 962 PLN;
- 3) Średni koszt hospitalizacji wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1 500 g przez 22 dni – z powodu NEC: ok. 42 928,00 PLN;
- 4) Zmniejszenie liczby dzieci z NEC: ponad 100;
- 5) Zmniejszenie liczby zgonów dzieci z NEC: o 29;
- 6) Oszczędności płatnika publicznego z zastosowania ProPrams (KŚOZ str. 22.): ████████ PLN;
- 7) Oszczędności w kosztach leczenia szpitalnego (KŚOZ str. 19): ████████
- 8) Koszty leczenia NEC (KŚOZ str. 1): 3,8 mln.

#### Komentarz AOTMiT:

Oszacowania kosztów zapobiegania NEC przedstawione w KŚOZ zostały ograniczone do zastosowania produktu ProPrams (produktu trójszczepowego: *B infantis* Bb-02; *B lactis* BB-12; *Str thermophilus* TH-4). Nie wskazano oszacowań dla innych produktów probiotycznych (jednoszczepowych i innych kombinacji szczepów) dostępnych na rynku w Polsce.

Oszacowania obejmowały wyjściowo dwa warianty (zależne od czasu hospitalizacji: 22 vs. 50 dni), jednak ostateczne wyniki prezentowane są dla wariantu minimum.

Biorąc pod uwagę powyższe założenia w KŚOZ populacja docelowa dla profilaktyki NEC z rachunku matematycznego wynosi 2 527 (zamiast wskazanej w KŚOZ wartości 2 514).

Nie jest wiadome, na jakiej podstawie oszacowano koszt zapobiegania NEC u jednego dziecka o wartości [REDAKTOWANE] PLN.

Oszacowania oszczędności wynikających z probiotykoterapii w zapobieganiu NEC nie są niespójne. Biorąc pod uwagę powyższe założenia szacowany koszt leczenia NEC wynosi: [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE] PLN × 219 pacjentów).

## 8.3.2. Oszacowanie własne Agencji

### 8.3.2.1. Metodyka

Poniżej przedstawiono założenia i metodykę analizy potencjalnych skutków finansowych w przypadku zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia, jako świadczenie gwarantowane.

#### 1) Założenia ogólne:

- Świadczenie obejmuje probiotykoterapię u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500g w celu zapobiegania NEC;
- Z powodu braku dostępnych na rynku produktów probiotycznych posiadających status żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, dokonano oszacowań dla produktów będących suplementami diety;
- Scenariusz „istniejący” – zakłada brak finansowania przedmiotowego świadczenia przez NFZ. Postępowanie polega przede wszystkim na karmieniu noworodka mlekiem matki lub mlekiem od dawczyni (lub mlekiem modyfikowanym) oraz uważnej obserwacji. Ewentualne stosowanie probiotyków aktualnie rozliczane jest w ramach JGP dedykowanych opiece nad wcześniakami;
- Scenariusz „nowy” – zakłada objęcie finansowaniem ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia. Probiotykoterapia będzie interwencją dodatkową do standardowego żywienia wcześniaka mlekiem ludzkim (lub modyfikowanym). Założono 2 warianty, tj.:
  - Wariant I – interwencja obejmuje produkty trójszczepowe, zawierające szczepy probiotyczne rekomendowane przez ESPGHAN (ProPremis);
  - Wariant II – interwencja obejmuje produkty jednoszczepowe, zawierające szczepy probiotyczne rekomendowane przez ESPGHAN – *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 (wariant dodatkowy AOTMiT na podstawie rekomendacji ESPGHAN);

2) **Horyzont czasowy:** dwuletni;

3) **Perspektywa:** płatnika publicznego;

4) **Liczebność populacji:** na podstawie danych GUS 2023;

5) **Koszty aktualnie ponoszone przez płatnika publicznego na leczenie NEC:** oszacowano na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ.

6) **Opcje analizy:** minimalna (min.), średnia, maksymalna (max.). Podstawową zmienną analizowanych opcji stanowił czas stosowania świadczenia = czas podania probiotyku = liczba dni hospitalizacji.

#### Liczebność populacji docelowej

Prognozowaną liczbę wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g w latach 2025-2026 oszacowano na podstawie danych GUS. Oszacowanie uwzględnia prognozę ludności na lata 2025 i 2026 oraz odsetek wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g spośród wszystkich urodzeń żywych w 2023 r. tj. 0,79%.

**Tabela 23. Szanowana populacja docelowa (na podstawie danych GUS)**

Populacja docelowa	Liczba pacjentów		Źródło oszacowania
	2025 (I rok)	2026 (II rok)	
Wcześnieaki z masą urodzeniową poniżej 1500 g.	2 338	2 313	GUS 2023

**Skróty:** GUS, Główny Urząd Statystyczny

(dostęp: [https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza\\_2023\\_2060.aspx](https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza_2023_2060.aspx); [Data dostępu: 16.06.2024 r.]

### Czas i koszty stosowania interwencji

Biorąc pod uwagę fakt, że wytyczne praktyki klinicznej wskazują na brak standardów dotyczących czasu stosowania interwencji, czas podawania probiotyku określono na podstawie KŚOZ i opinii ekspertów klinicznych. Koszt dzienny stosowania probiotyku trójszczepowego założono na podstawie KŚOZ, natomiast probiotyku jednoszczepowego na podstawie cen komercyjnych w aptece (średnia cena przykładowych produktów probiotycznych, patrz Tabela 4).

**Tabela 24. Czas i koszty stosowania interwencji**

Kategorie zw. z kosztem świadczenia	Opcja			Źródło założeń
	minimum	średnia	maximum	
Dynamika upowszechniania świadczenia	100%			Założenie własne
Czas stosowania świadczenia (liczba dni hospitalizacji)	22	50	70*	KŚOZ (na podstawie Różańska 2015 i danych producenta) Opinie ekspertów
Koszt dzienny interwencji (terapii produktem ProPrams) [PLN]				
Probiotyk trójszczepowy (ProPrams)	■			KŚOZ (na podstawie danych producenta)
Probiotyk jednoszczepowy	0,72			Założenie własne (na podstawie cen komercyjnych)

**Skróty:** KŚOZ, Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej

\*wartość 70 dni przyjęto na podstawie: (1) opinii Konsultant Krajowej w dziedzinie neonatologii, która wskazała, że interwencja stosowana jest zwykle do czasu urodzenia o czasie (40 t.c.) oraz (2) danych GUS, z których wynika, że najbardziej liczną podgrupę populacji docelowej stanowią wcześniaki urodzone w 28-31 t.c.. Jako maksymalny czas stosowania probiotykoterapii przyjęto ok. 10 tygodni, tj. 70 dni.

### Wydatki ponoszone przez płatnika publicznego związane z opieką nad pacjentami z NEC

W celu oszacowania potencjalnych oszczędności (dla płatnika publicznego) wynikających z probiotykoterapii w zapobieganiu NEC, przeanalizowano dane sprawozdawczo-rozliczeniowe NFZ (baza CeZ 2023).

Uwzględniono następujące dane:

- liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym i współistniejących wg ICD-10: P77 Martwicze zapalenie jelit płodu i noworodka,
- średni czas hospitalizacji pacjentów,
- średni czas pomiędzy datą urodzenia a datą hospitalizacji,
- wartość świadczeń sprawozdanych w analizowanej populacji – ogółem oraz średnia wartość na pacjenta.

**Tabela 25. Dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem P77 i wartość rozliczonych świadczeń (CeZ 2023)**

Rozpoznanie ICD-10: P77 Martwicze zapalenie jelit płodu i noworodka	Liczba pacjentów	Średni czas hospitalizacji (min; max)	Średni czas pomiędzy datą urodzenia a datą hospitalizacji	Wartość świadczeń [PLN]	Średnia wartość świadczeń na pacjenta [PLN]
Rozpoznanie ICD-10 główne i współistniejące	188	121 (1;323)	16	21 854 262	116 246
Rozpoznanie ICD-10 główne	60	80 (2;156)	34	<b>5 035 377</b>	83 923

Rozbieżność w liczbie przypadków P77 Martwicze zapalenie jelit płodu i noworodka z rozpoznaniem głównym i współistniejącym może wynikać z zawężenia przez NFZ wyłącznie do hospitalizacji w zakresie

leczenie szpitalne lub metodyki i założeń przyjętych do analiz (np. definicja hospitalizacji założona przez NFZ).

### 8.3.2.2. Wyniki

#### Koszty terapii probiotycznej

W przypadku ewentualnego objęcia finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanego świadczenia, na podstawie wyżej opisanych założeń, oszacowano prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z profilaktyczną probiotykoterapią w celu zapobiegania NEC u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500g:

1. W przypadku stosowania **probiotyku trójszczepowego ProPrams:**

- Średni całkowity koszt ok. ████████ PLN w roku 2025 i ok. ████████ PLN w roku 2026;
- Minimalny całkowity koszt ok. ████████ PLN rocznie, maksymalny całkowity koszt ok. ████████ PLN rocznie.

2. W przypadku stosowania **probiotyku jednoszczepowego:**

- Średni całkowity koszt ok. **83 tys. PLN** w latach 2025 i 2026;
- Minimalny całkowity koszt ok. **36 tys. PLN** rocznie, maksymalny całkowity koszt ok. **117 tys. PLN** rocznie.

Koszt probiotykoterapii dla jednego pacjenta oszacowano na ok. ████████ w przypadku produktu ProPrams lub ok. 16 – 50 PLN w przypadku produktu probiotycznego jednoszczepowego.

Tabela 26. Szacowane wydatki płatnika publicznego związane z probiotykoterapią [PLN]

Scenariusz istniejący [PLN]						
Warianty	rok I (2025)			rok II (2026)		
	min.	średnia	max.	min.	średnia	max.
nie dotyczy	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Scenariusz nowy / Koszty inkrementalne [PLN]						
Warianty	rok I (2025)			rok II (2026)		
Liczba pacjentów	2 338			2 313		
Wariant 1 - produkt trójszczepowy ProPrams	min.	średnia	max.	min.	średnia	max.
Koszt probiotykoterapii dla jednego pacjenta	████	████	████	████	████	████
Całkowity koszt probiotykoterapii dla populacji docelowej	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant 2 - produkt jednoszczepowy	min.	średnia	max.	min.	średnia	max.
Koszt probiotykoterapii dla jednego pacjenta	16	36	50	16	36	50
Całkowity koszt probiotykoterapii dla populacji docelowej	36 848	<b>83 746</b>	117 244	36 448	<b>82 836</b>	115 970

#### Potencjalne oszczędności płatnika publicznego wynikające z wprowadzenia probiotykoterapii w zapobieganiu NEC

Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wskazuje, że roczne koszty płatnika publicznego związane z udzielaniem świadczeń związanych z leczeniem NEC pacjentów, u których NEC stanowi rozpoznanie główne (P77 *Martwicze zapalenie jelit płodu i noworodka*) wynoszą ok. 5,05 mln PLN.

Zgodnie z oszacowaniem AOTMiT, potencjalne koszty płatnika publicznego związane z wprowadzeniem probiotykoterapii, są bardzo zróżnicowane i zależą przede wszystkim od długości stosowania probiotykoterapii oraz zastosowanego produktu (trójszczepowy lub jednoszczepowy). Z tego powodu oszacowanie potencjalnych oszczędności dla płatnika publicznego, jest obarczone wysoką niepewnością.

### 8.3.2.3. Ograniczenia

Ograniczenia obejmują:

- oszacowanie przeprowadzono w trzech opcjach (min., bazowy-średni, max.) ze względu na brak jednoznacznych informacji dotyczących czasu stosowania interwencji (nie wskazuje się czasu stosowania interwencji, a dane przedstawione w KŚOZ i opiniach eksperckich są zróżnicowane);
- uwzględniono koszt ProPrems zgodnie z KŚOZ (przekazaną do MZ 10.01.2023 r.);
- brak dostępnych na rynku produktów probiotycznych posiadających status żywności specjalnego przeznaczenia medycznego; szacowania przeprowadzono dla produktów będących suplementami diety;
- oszacowanie przeprowadzono dla produktu ProPrems (zgodnie z KŚOZ) oraz dodatkowo dla produktów jednoszczepowych, które również są zalecane przez towarzystwa naukowe (w tym ESPGHAN) i są dostępne na rynku komercyjnym;
- ceny dostępnych preparatów probiotycznych jednoszczepowych są zróżnicowane, założeń dokonano w oparciu o ceny komercyjne;
- nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem ewentualnych powikłań wynikających ze stosowania interwencji.

### 8.3.2.4. Podsumowanie

Szacowana populacja docelowa probiotykoterapii będzie obejmowała 2 338 (1 rok), 2 313 (2 rok).

Średnie koszty probiotykoterapii dla jednego pacjenta wyniosą:

- w przypadku stosowania probiotyku trójszczepowego ProPrems: [REDACTED]
- w przypadku stosowania probiotyku jednoszczepowego: **36,00 PLN.**

Średnie całkowite koszty probiotykoterapii wyniosą w 2025 r. (w zależności od czasu podawania probiotykoterapii 50 dni [22 dni vs. 70 dni]):

- w przypadku stosowania probiotyku trójszczepowego ProPrems: [REDACTED] ([REDACTED]) rocznie,
- w przypadku stosowania probiotyku jednoszczepowego: **ok. 83 746** (ok. 37-117 tys. PLN).

Dla porównania obecnie średnie roczne koszty terapii pacjentów z NEC (rozpoznanie główne wg ICD-10: P77) wynoszą w Polsce (dane NFZ za 2023 z CeZ) ok. 5 mln PLN, a na pacjenta 84 tys. PLN.

Na wyniki szacowanych wydatków płatnika publicznego mają wpływ przede wszystkim długość stosowania probiotykoterapii (brak jednolitych standardów dotyczących czasu stosowania interwencji) oraz koszt probiotyku (wysoka cena produktu ProPrems w porównaniu do probiotyków jednoszczepowych, duża różnorodność produktów i cen na rynku, rekomendacje obejmujące różne szczepy).

## 9. Bibliografia

Rekomendacje i wytyczne kliniczne	
<b>AAP 2021</b>	Poindexter B., Cummings J., Hand I., Adams-Chapman I., et. al., Use of Probiotics in Preterm Infants. Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care, <i>Pediatrics</i> (2021) 147 (6): e2021051485. Źródło: <a href="https://doi.org/10.1542/peds.2021-051485">https://doi.org/10.1542/peds.2021-051485</a> , [Data dostępu: 05.06.2024 r.]
<b>AGA 2020</b>	Grace L. Su et al., Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders, <i>Gastroenterology</i> 2020;159:697–705. Źródło: <a href="https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059">https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059</a> [Data dostępu 5.06.2024 r.]
<b>CPS 2022</b>	Schneider R., Sant'Anna A., Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee, Position Statement. Using probiotics in paediatric populations, <i>Paediatrics &amp; Child Health</i> , 2022, 27, 482–491, Źródło: <a href="https://academic.oup.com/pch/article/27/8/482/6961083">https://academic.oup.com/pch/article/27/8/482/6961083</a> [Data dostępu 5.06. 2024 r.]
<b>ESPGHAN 2022</b>	The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications, Źródło: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36219218/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36219218/</a> [Data dostępu: 05.06.2024 r.]
<b>ESPGHAN 2020</b>	The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics, Źródło: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332478/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332478/</a> [Data dostępu: 05.06.2024 r.]
<b>TNS 2021</b>	Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Turkish neonatal society necrotizing enterocolitis diagnosis, treatment, and prevention guidelines. <i>Turk Arch Pediatr.</i> 2021; 56(5): 513-524. Źródło: <a href="https://turkarchpediatr.org/en/turkish-neonatal-society-necrotizing-enterocolitis-diagnosis-treatment-and-prevention-guidelines-162646">https://turkarchpediatr.org/en/turkish-neonatal-society-necrotizing-enterocolitis-diagnosis-treatment-and-prevention-guidelines-162646</a> [Data dostępu 5.06.2024 r.]
<b>WHO 2023</b>	New World Health Organization recommendations for care of preterm or low birth weight infants: health policy, <i>eClinicalMedicine</i> 2023;63: 102155. Źródło: <a href="https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102155">https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102155</a> [Data dostępu 5.06.2024 r.]
Analiza kliniczna i ekonomiczna	
<b>Chi 2021</b>	Chi C, Li C, Buys N, Wang W, Yin C, Sun J. Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-analysis. <i>Pediatrics.</i> 2021 Jan;147(1):e20200706. doi: 10.1542/peds.2020-0706. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33323491. [Data dostępu 5.06.2024 r.]
<b>Sharif 2023</b>	Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX., McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2023, Issue 7. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub6 [Data dostępu 5.06.2024 r.]
<b>Craighead 2020</b>	Craighead, A.F., Caughey, A.B., Chaudhuri, A. et al. Cost-effectiveness of probiotics for necrotizing enterocolitis prevention in very low birth weight infants. <i>J Perinatal</i> 40, 1652–1661 (2020). <a href="https://doi.org/10.1038/s41372-020-00790-0">https://doi.org/10.1038/s41372-020-00790-0</a> [Data dostępu 5.06.2024 r.]
Pozostałe publikacje	
<b>AOTMiT 2015</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku ORFADIN (nityzynon) we wskazaniu: leczenie tyrozydemii typu I. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT-OT-4351-34/2015. Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji. Źródło: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/105/AWA/105_AWA_OT_4351_34_Orfa_din_nityzynon.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/105/AWA/105_AWA_OT_4351_34_Orfa_din_nityzynon.pdf</a> [Data dostępu: 04.06.2024 r.]
<b>AOTMiT 2018</b>	Systemy klasyfikacji światowych zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego na przykładzie wytycznych onkologicznych, AOTMiT 2018
<b>AOTMiT 2019</b>	AOTMiT 2019 (Szwarc N., Kaczorek-Juszkiewicz A., Kalbarczyk A). Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod.
<b>Neu 2011</b>	Neu J, Walker WA (2011) 'Necrotizing Enterocolitis' <i>N Engl J Med</i> ; 364: 255-264
<b>WHO 2014</b>	WHO handbook for guideline development, 2nd Edition, 2014
<b>NHS 2022 (Anglia Wschodnia)</b>	Radbone L. et all, Clinical Guideline: Routine use of probiotics to prevent necrotising enterocolitis in high risk preterm infants, NHS East of England Neonatal ODN, <a href="https://www.eoneonatalpccsnetwork.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/09/Probiotic-Guideline.pdf">https://www.eoneonatalpccsnetwork.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/09/Probiotic-Guideline.pdf</a> [Data dostępu: 14.06.2024 r.]
<b>NHS 2020 (Szkocja Zachodnia)</b>	NHSGGC Guidelines, Enteral feeding of preterm infants <a href="https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/enteral-feeding-of-preterm-infants/">https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/enteral-feeding-of-preterm-infants/</a> [Data dostępu: 14.06.2024 r.]
<b>NMG 2020 (Południowa Australia)</b>	Department for Health and Wellbeing, Government of South Australia, South Australian Neonatal Medication Guidelines, Probiotic (Infloran) <a href="https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/d084f1004167ce39af5faff59af9b399/Probiotic_neo_v2.0.pdf?MOD=AJPERES">https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/d084f1004167ce39af5faff59af9b399/Probiotic_neo_v2.0.pdf?MOD=AJPERES</a> [Data dostępu: 14.06.2024 r.]

**Szwajcaria**

Pharmacie Clinique, Centre d'Information Pharmaceutique - Recommandations d'utilisation, Utilisation des probiotiques en neonatologie,  
[https://www.hug.ch/pharmacie/recommandations/document/probiotiques\\_protocole](https://www.hug.ch/pharmacie/recommandations/document/probiotiques_protocole)  
[Data dostępu: 14.06.2024 r.]

**FDA 2023**

Warning regarding use of probiotics in preterm infants. Risk of Invasive Disease in Preterm Infants Given Probiotics Formulated to Contain Live Bacteria or Yeast  
<https://www.fda.gov/media/172606/download?attachment> [Data dostępu: 14.06.2024 r.]



## 10. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie korespondencji do ekspertów klinicznych.....	13
Tabela 2. Urodzenia żywe według okresu trwania ciąży oraz wagi noworodka przy urodzeniu (GUS 2023).....	16
Tabela 3. Status rejestracji produktu ProPrems (pobrano: 12.06.2024).....	18
Tabela 4. Zestawienie przykładowych probiotyków jednoszczepowych <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103 (LGG) wraz z ceną detaliczną w aptece internetowej i kosztem dziennym terapii.....	18
Tabela 5. Wybrane treści z aktów prawnych merytorycznie związanych z przedmiotowym świadczeniem.....	19
Tabela 6. Opis świadczenia na podstawie KŚOZ vs. uwagi Agencji, NFZ i MZ.....	21
Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania probiotyków w zapobieganiu NEC u wcześniaków z niską masą urodzeniową.....	23
Tabela 8. Opinie eksperckie.....	27
Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.....	31
Tabela 10. Charakterystyka punktów końcowych.....	32
Tabela 11. Charakterystyka publikacji (Sharif 2023, Chi 2021).....	33
Tabela 12. Grupy i szczepy probiotyczne w przeglądzie Sharif 2023.....	35
Tabela 13. Grupy probiotyczne w przeglądzie Chi 2021.....	36
Tabela 14. Probiotyki vs placebo lub brak probiotyku (skrajne wcześniaki przed 32 t.c. lub bardzo niska masa urodzeniowa <1500 g) Sharif 2023.....	40
Tabela 15. Probiotyki vs placebo lub brak probiotyku (ekstremalnie skrajne wcześniaki urodzone co najmniej 12 tygodni wcześniej lub ekstremalnie niska masa urodzeniowa poniżej 1000 g) Sharif 2023.....	41
Tabela 16. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące śmiertelności i zachorowalności na NEC w przeglądzie Chi 2021.....	42
Tabela 17. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące występowania sepsy (A) i długości pobytu w szpitalu (B) w przeglądzie Chi 2021.....	43
Tabela 18. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.....	47
Tabela 19. Charakterystyka i wyniki analizy ekonomicznej Craighead 2020.....	47
Tabela 20. Podsumowanie informacji o preparatach probiotycznych w Wielkiej Brytanii zawierających szczepy <i>Bifidobacteria</i> i <i>Lactobacilli</i> (NHS 2022).....	51
Tabela 21. Załącznik Nr 1a do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. (katalog grup).....	56
Tabela 22. Załącznik Nr 1c do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. (katalog produktów do sumowania).....	56
Tabela 23. Szanowana populacja docelowa (na podstawie danych GUS).....	60
Tabela 24. Czas i koszty stosowania interwencji.....	60
Tabela 25. Dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem P77 i wartość rozliczonych świadczeń (CeZ 2023).....	60
Tabela 26. Szacowane wydatki płatnika publicznego związane z probiotykoterapią [PLN].....	61
Tabela 27. Pełna treść opinii eksperckich.....	66
Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania 04.06.2024).....	73
Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 04.06.2024).....	74
Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 04.06.2024).....	75

## 11. Załączniki

### Załącznik 1. Treść opinii eksperckich

Przedstawione poniżej opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych. Ogółem otrzymano cztery opinie eksperckie, których pełna treść została przedstawiona w poniższych zestawieniach tabelarycznych.

**Tabela 27. Pełna treść opinii eksperckich.**

Lp.	Imię i nazwisko eksperta	Treść pytania		
1.		<i>Czy wnioskowana profilaktyka martwiczego zapalenia jelit (ang. necrotising enterocolitis, dalej NEC) z zastosowaniem produktu probiotycznego powinna być stosowana u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g? Proszę sformułować własne stanowisko oraz wymienić kluczowe przyczyny.</i>		
	<b>prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	<p><b>powinna</b> być stosowana u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Profilaktyka zmniejszająca ryzyko zachorowania na NEC powinna być stosowana, aby uchronić pacjentów od ryzyka zgonu lub zmian martwiczo-zapalnych, w ciężkich przypadkach wymagających interwencji chirurgicznej i resekcji jelit i/lub powikłań krótkoterminowych (np. pozapalna niedrożność jelit i powikłania zmian zapalnych w narządach odległych, np. OUN)</p>		
	<b>prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska</b> Kierownik Kliniki Pediatrii, WUM	<p><b>powinna</b> być stosowana u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badań z randomizacją wykazały, że stosowanie preparatu zawierające B. infantis Bb-02, B. lactis Bb-12 i Str. thermophilus TH-4 w dawce 3–3,5 X 10<sup>8</sup> CFU (każdego szczepu) wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia NEC w stadium 2 lub 3 (RR: 0,29 [95% CI: 0,073–0,78]. Postępowanie takie jest zgodne z zaleceniami ESPGHAN 2020 (powtórzonymi w 2023 roku).</p>		
	<b>dr hab. Dominika Maciejewska</b> Adiunkt, UM	<p><b>powinna</b> być stosowana u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Martwicze zapalenie jelit (ang. necrotizing enterocolitis, NEC) jest chorobą związaną z wielopoziomową niedojrzałością jelit, które dotyczy również zaburzeń tworzenia prawidłowego mikrobiomu jelitowego. Częstość występowania NEC u wcześniaków z ekstremalnie niską masą urodzeniową (&lt;1000g) oraz bardzo niską masą urodzeniową (&lt;1500g) szacuje się nawet na 10% przedstawionej populacji. Pomimo tego, że obecnie nie ma jeszcze szczegółowo opracowanych procedur związanych z zapobieganiem NEC, europejskie i międzynarodowe stowarzyszenia eksperckie donoszą, że profilaktyka mogłaby obejmować żywienie dojelitowe mlekiem matki lub mlekiem od dawczyni oraz probiotykoterapię. Przeglądy systematyczne oraz meta-analizy udowodniły, że zastosowanie probiotyków ma skuteczność kliniczną w zapobieganiu wystąpienia NEC. Probiotyk wybrany do profilaktyki NEC powinien spełniać najwyższe standardy bezpieczeństwa, a zawarte w nim szczepy probiotyczne muszą wykazywać skuteczność kliniczną w badanej populacji.</p>		
	<b>dr hab. n. med. Renata Bokiniec</b> Szpital Kliniczny im. ks. Anny Mazowieckiej	<p><b>powinna</b> być stosowana u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> NEC najczęściej występuje w tej grupie noworodków.</p>		
2.		<i>Poniżej przedstawiono rozpoznania (wg klasyfikacji ICD-10) zaproponowane w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej. Proszę o odniesienie się do zaproponowanych rozpoznań wraz z ewentualnym uzupełnieniem propozycji</i>		
	<b>prof. dr hab. n. med. E. Helwich</b>  <b>prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska</b>  <b>dr hab. Dominika Maciejewska</b> <b>Markiewicz</b>	<b>Kod ICD-10</b>	<b>Zasadność uwzględnienia kodu ICD-10</b>	
			Tak	Nie
		<i>P05.0 Niska urodzeniowa masa ciała noworodka w stosunku do wieku płodowego</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<i>P05.1 Niskie urodzeniowe wymiary ciała noworodka w stosunku do wieku płodowego</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<i>P05.9 Opóźnienie wzrastania płodu, nieokreślone</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<i>P07.0 Skrajnie niska urodzeniowa masa ciała</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<i>P07.1 Inna niska urodzeniowa masa ciała</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<i>P07.2 Skrajne wcześniactwo</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>P07.3 Inne przypadki wcześniactwa</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<i>Ewentualne dodatkowe, nieuwzględnione powyżej rozpoznania wg ICD-10:</i> brak			

	dr hab. n. med. Renata Bokiniec	Kod ICD-10	Zasadność uwzględnienia kodu ICD-10	
			Tak	Nie
		P05.0 Niska urodzeniowa masa ciała noworodka w stosunku do wieku płodowego	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		P05.1 Niskie urodzeniowe wymiary ciała noworodka w stosunku do wieku płodowego	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		P05.9 Opóźnienie wzrastania płodu, nieokreślone	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		P07.0 Skrajnie niska urodzeniowa masa ciała	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		P07.1 Inna niska urodzeniowa masa ciała	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		P07.2 Skrajne wcześniactwo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		P07.3 Inne przypadki wcześniactwa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Ewentualne dodatkowe, nieuwzględnione powyżej rozpoznania wg ICD-10: Wyraz „niska” zastąpiłabym wyrazem „mała masa ciała”		
3.	Czy profilaktyka NEC z zastosowaniem probiotyków powinna być stosowana u wszystkich wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g? Czy powinny zostać określone <b>szczególne kryteria zastosowania</b> ocenianej procedury (np. grupy szczególnie narażone na rozwój NEC)? Jeśli tak, proszę o wskazanie tych kryteriów			
	prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich	<u>Odpowiedź:</u> Profilaktyka powinna być stosowana u wszystkich wcześniaków. Grupą szczególnego ryzyka są wcześniaki leczone intensywnymi metodami i z nietolerancją żywienia.		
	prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska	<u>Odpowiedź:</u> Im bardziej niedojrzały wcześniak, im niższa urodzeniowa masa ciała, tym większe ryzyko wystąpienia NEC. Przemawia to za zasadnością stosowania probiotyków u wszystkich wcześniaków z masą urodzeniową <1500 g. Należy jednak podkreślić, zgodnie z zaleceniami ESPGHAN, konieczność prowadzenia dalszych badań obejmujących grupę skrajnie niedojrzałych wcześniaków (urodzonych przed 28. tygodniem ciąży z masą ciała <1000 g), w której ryzyko NEC i zgonu jest największe. Powinny one również uwzględniać sposób żywienia (mleko własnej matki, mleko z banku mleka kobiecego, mleko modyfikowane).		
	dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz	<u>Odpowiedź:</u> Grupą szczególnie narażoną na NEC są wcześniaki z ekstremalnie niską (<1000g) i bardzo niską (<1500g) masą urodzeniową oraz dzieci, które są/były ekspozowane na następujące czynniki: niedotlenienie, uszkodzenie błony śluzowej jelit, długotrwałą antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania. Profilaktyczna probiotykoterapia NEC nie powinna być stosowana w przypadku bardzo ciężkiego stanu dziecka lub wystąpienia sepsy.		
	dr hab. n. med. Renata Bokiniec	<u>Odpowiedź:</u> Profilaktyka NEC powinna być zastosowana u wszystkich noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1500 g. kryterium jest masa ciała.		
4.	Proszę wskazać częstość występowania oraz śmiertelność martwiczego zapalenia jelit w populacji wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500g. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z uwagi na brak dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym			
	prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich	<u>Odpowiedź:</u> Częstość występowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>8 – 11% w grupie noworodków urodzonych z ciąży o czasie trwania 22 – 28 tygodni i z masą &lt;1000g</li> <li>2 – 7,5% w grupie noworodków urodzonych z ciąży o czasie trwania &lt;32 tygodni i z masą &lt;1600g</li> <li>Śmiertelność: w ciężkim, rozległym i piorunującym NEC sięga 50%</li> </ul> Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce, str.421, wyd. V 2023 r.		
	prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska	<u>Odpowiedź:</u> Częstość występowania NEC w populacji wcześniaków z masą urodzeniową <1500 g wynosi około 5-10%. Śmiertelność związana z NEC w tej grupie wynosi od 20% do 30%, przy czym najwyższe ryzyko śmierci dotyczy skrajnie niedojrzałych wcześniaków (urodzonych przed 28. tygodniem ciąży) oraz tych o masie ciała <1000 g. Wg mojej wiedzy, nie ma aktualnych danych dotyczących częstości występowania NEC w populacji polskiej. <i>Poindexter B; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Use of Probiotics in Preterm Infants. Pediatrics. 2021 Jun;147(6):e2021051485. doi: 10.1542/peds.2021-051485. Epub 2021 May 24. Erratum in: Pediatrics. 2021 Dec 1;148(6): PMID: 34031231.</i>		
	dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz	<u>Odpowiedź:</u> NEC jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności u wcześniaków, która szacuje się na 20-45%, przy czym nawet 90% zachorowań występuje u wcześniaków urodzonych poniżej 32 tygodnia ciąży.		
	dr hab. n. med. Renata Bokiniec	<u>Odpowiedź:</u> Częstość występowania 8% wszystkich przyjęć do OITN, 5% u noworodków z małą masą ciała. Śmiertelność 50%. [wskazano 12 pozycji literaturowych]		

5.	<i>Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia prowadzą do:</i>			
	prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz	<u>Odpowiedzi:</u>	Tak	Nie
		przedwczesnego zgonu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		niezdolności do samodzielnej egzystencji	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		niezdolności do pracy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		obniżenia jakości życia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz	<u>Uzasadnienie:</u> Długofalowe skutki NEC mogą obejmować zaburzenia rozwoju dziecka, zarówno związane z zaburzeniem rozwoju psychomotorycznego, jak również neurologicznego.		
	dr hab. n. med. Renata Bokiniec	<u>Odpowiedzi:</u>	Tak	Nie
		przedwczesnego zgonu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		niezdolności do samodzielnej egzystencji	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		niezdolności do pracy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		obniżenia jakości życia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Uzasadnienie:</u> MEC związane jest z zakażeniem wtórnym o przebiegu piorunującym, często prowadzącym do zgonu. U noworodków, które przeżyły występuje „zespół krótkiego jelita” powstałego na skutek zmienionego martwiczo jelita.			
6.	<i>Jaka jest istotność ocenianej technologii:</i>			
	prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich	<u>Odpowiedzi:</u>	Tak	Nie
		ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz	<u>Uzasadnienie:</u> Zmniejsza ryzyko zachorowania, ogranicza zasięg choroby, zmniejsza ryzyko zgonu zaburzeń w dalszym rozwoju.		
		<u>Uzasadnienie:</u> Profilaktyczne podanie probiotyku, w zależności od stanu pacjenta, może zredukować ryzyko zaburzeń dalszego rozwoju.		
	prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska	<u>Odpowiedzi:</u>	Tak	Nie
		ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Uzasadnienie:</u> Badania wykazały, że podawanie probiotyków o udokumentowanym działaniu może znacząco obniżyć ryzyko NEC, co bezpośrednio przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności w tej grupie noworodków			
	dr hab. n. med. Renata Bokiniec	<u>Odpowiedzi:</u>	Tak	Nie
		ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Uzasadnienie:</u> brak			

7.	<p>Proszę podać <b>technologie opcjonalne</b>, aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących:  <b>UWAGA:</b> Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia, obserwacja lub technologie nierfundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie</p>						
	Imię i nazwisko eksperta	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie
			aktualnie	w przyp. zakwalifikowania św. jako gwarantowane			
	<b>prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich</b>	Brak sprawdzonych i skutecznych technologii	Brak danych	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
		Źródło: brak					
	<b>prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska</b>	Probiotyki o udokumentowanym działaniu	Zależy od ośrodka; szacunkowo ok. 30%. Nie mam dokładnych danych dotyczących Polski.	>50%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
		Pokarm kobiecy	Szacunkowo ok. 60-80%	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
		<p>Źródło:                      (1) Probiotyki o udokumentowanym działaniu: Stanowisko ESPGHAN 2020 i 2022 van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, Lapillonne A, Mihatsch WA, Berni Canani R, Bronsky J, Campoy C, Fewtrell MS, Fidler Mis N, Guarino A, Hulst JM, Indrio F, Kolaček S, Orel R, Vandenplas Y, Weizman Z, Szajewska H. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2020 May;70(5):664-680.                      Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Lo Vecchio A, Mihatsch WA, Mosca A, Orel R, Salvatore S, Shamir R, van den Akker CHP, van Goudoever JB, Vandenplas Y, Weizman Z; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2023 Feb 1;76(2):232-247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219218.                      (2) Pokarm kobiecy: Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Nutrients.</i> 2020 May 6;12(5):1322. doi: 0.3390/nu12051322. PMID: 32384652; PMCID: PMC7284425.</p>					
	<b>dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz</b>	Żywienie dojłitowe mlekiem matki/mlekiem od dawczyni	brak szczegółowych informacji ze strony eksperta	Bez zmian	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
		Źródło: Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Nutrients.</i> 2020 May 6;12(5):1322. doi: 10.3390/nu12051322. PMID: 32384652; PMCID: PMC7284425.					
	<b>dr hab. n. med. Renata Bokiniec</b>	Brak aktywnych technologii poza leczeniem operacyjnym polegającym na usunięciu martwiczo zmienionego jelita. Jest to metoda ratująca życie ale nie poprawiająca jakości życia.	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
		Źródło: -					
8.	<p>Wnioskodawca w zakresie oceny świadczenia uwzględnił „produkt probiotyczny, spełniający kryteria rekomendacji ESPGHAN”3, a przedmiotem wniosku o zakwalifikowanie ocenianego świadczenia jako świadczenie gwarantowane jest produkt ProPrams, proszę wskazać, czy produkt ten jest jedynym, który może być stosowany w ramach ocenianej technologii medycznej? Proszę o wskazanie produktów probiotycznych aktualnie dostępnych na rynku w Polsce, spełniających wskazane kryteria.</p>						
	<b>prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich</b>	Tak, jest jedynym, który może być stosowany w ramach ocenianej technologii medycznej					Uzasadnienie: brak
	<b>prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska</b>	Nie, są inne produkty stosowane w ramach ocenianej technologii medycznej, takie jak: Grupa robocza ESPGHAN warunkowo zaleca stosowanie <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103 w dawce od 1 x 10 <sup>9</sup> CFU do 6 x 10 <sup>9</sup> CFU (z mniejszą ryzyko wystąpienia NEC w stadium 2 lub 3 (RR: 0,24 [95% CI: 0,054–0,67]). Reasumując, aktualnie ESPGHAN zaleca jedną z dwóch interwencji (LGG lub kombinację <i>B. infantis</i> Bb-02, <i>B. lactis</i> Bb-12 i <i>Str. thermophilus</i> TH-4).					
	<b>dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz</b>	Nie, są inne produkty stosowane w ramach ocenianej technologii medycznej, takie jak: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) preparat LoGGic+ (preparat jednoszczepowy)					
	<b>dr hab. n. med. Renata Bokiniec</b>	Tak, stosowane produkty probiotyczne są produktami jednoszczepowymi.					

9.	Czy produkty probiotyczne trójszczepowe stosowane w profilaktyce NEC wykazują wyższą skuteczność niż produkty jednoszczepowe?
prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich	<input checked="" type="checkbox"/> Tak Uzasadnienie (wraz z podaniem źródeł/referencji): Brak
prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska	<input checked="" type="checkbox"/> Nie Uzasadnienie (wraz z podaniem źródeł/referencji): Nie ma badań porównujących interwencje probiotyczne (jeden szczep [LGG]) versus trzy szczepy) zalecane w wytycznych ESPGHAN. Rozważając użycie probiotyków, należy wybierać szczep (lub połączenie szczepów) o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie.
dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz	<input checked="" type="checkbox"/> Tak Uzasadnienie (wraz z podaniem źródeł/referencji): Ostatnie przeglądy systematyczne i meta-analizy pokazują, że użycie probiotyków wieloszczepowych może mieć większą skuteczność w profilaktyce NEC. Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin HC, Lin CY, Peng CC. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. PLoS One. 2017 Feb 9;12(2):e0171579. doi: 10.1371/journal.pone.0171579. PMID: 28182644; PMCID: PMC5300201.
dr hab. n. med. Renata Bokiniec	<input checked="" type="checkbox"/> Tak Uzasadnienie (wraz z podaniem źródeł/referencji): Skuteczność jest potwierdzona przeprowadzonymi badaniami. Plummer EL, Bulach DM, Murray GL, Jacobs SE, Tabrizi SN, Garland SM; ProPrems Study Group. Gut microbiota of preterm infants supplemented with probiotics: sub-study of the ProPrems trial. BMC Microbiol. 2018 Nov 13;18(1):184. doi: 10.1186/s12866-018-1326-1. PMID: 30424728; PMCID: PMC6234596.
10.	Proszę o odniesienie się do poprawności nazwy ocenianego świadczenia tj. „Profilaktyka martwiczego zapalenia jelit u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g z wykorzystaniem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, trójszczepowego produktu probiotycznego, spełniającego kryteria rekomendacji ESPGHAN”. Czy zasadna jest modyfikacja nazwy świadczenia, np. w celu umożliwienia zastosowania jako interwencji innych skutecznych i bezpiecznych produktów probiotycznych
prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich	<input checked="" type="checkbox"/> Tak, nazwa wymaga zmian (jeżeli „tak”, proszę o podanie propozycji) Uzasadnienie: Brak
prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska	<input checked="" type="checkbox"/> Tak, nazwa wymaga zmian (jeżeli „tak”, proszę o podanie propozycji) Uzasadnienie: Uważam, że zasadne byłoby podanie nazw konkretnych szczepów ( <i>Bifidobacterium infantis</i> BB-02, <i>B. lactis</i> BB-12 i <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4) ze względu na fakt, że właściwości probiotyków są szczepozależne.
dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz	<input checked="" type="checkbox"/> Nie, nazwa nie wymaga zmian Uzasadnienie: Nazwa odpowiada ocenianemu świadczeniu
dr hab. n. med. Renata Bokiniec	<input checked="" type="checkbox"/> Nie, nazwa nie wymaga zmian Uzasadnienie: Brak
11.	Czy aktualnie w Polsce w praktyce klinicznej, w populacji wcześniaków z niską masą urodzeniową, stosowana jest probiotykoterapia – w profilaktyce NEC lub innych wskazaniach?
prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich	<input checked="" type="checkbox"/> Tak (jeżeli „tak”, proszę o wskazanie: (1) ośrodków/szpitali, (2) produktów i szczepów probiotycznych, (3) wskazań klinicznych, (4) piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej ocenianej technologii zastosowanej w Polsce). Jest stosowana sporadycznie w pojedynczych placówkach, ale dotychczas brak było rekomendacji potwierdzających naukowo korzyści ze stosowania.
prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska	<input checked="" type="checkbox"/> Tak (jeżeli „tak”, proszę o wskazanie: (1) ośrodków/szpitali, (2) produktów i szczepów probiotycznych, (3) wskazań klinicznych, (4) piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej ocenianej technologii zastosowanej w Polsce). Wg mojej wiedzy, nie ma jednej powszechnie stosowanej praktyki. Postępowanie zależy od ośrodka.
dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz	<input checked="" type="checkbox"/> Tak (jeżeli „tak”, proszę o wskazanie: (1) ośrodków/szpitali, (2) produktów i szczepów probiotycznych, (3) wskazań klinicznych, (4) piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej ocenianej technologii zastosowanej w Polsce). 1. Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy oraz Wielospecjalistycznego Szpital Miejski w Bydgoszczy, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATC A07FA, prewencja NEC u wcześniaków z bardzo niską masą urodzeniową. Sadowska-Krawczenko IK, Polak P, Wietlicka-Piszcz A, Szajewska H. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATC A07FA for preventing necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized controlled trial (preliminary results) [Ocena skuteczności <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATC A07FA w zapobieganiu martwiczego zapalenia jelit wcześniaków z bardzo niską masą ciała: badanie z randomizacją (wstępny wynik)]. Polish Journal of Pediatrics 2012;87(2):139-45.

	<b>dr hab. n. med. Renata Bokiniec</b>	<p>☒ <b>Tak</b> (jeżeli „tak”, proszę o wskazanie: (1) ośrodków/szpitali, (2) produktów i szczepów probiotycznych, (3) wskazań klinicznych, (4) piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej ocenianej technologii zastosowanej w Polsce).</p> <p>W klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka WUM stosowany jest jednoszczepowy produkt Lacto DR (szczep <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG).</p> <p>Rasania M, Shrivaya G, Patel P, Bhil D, Pathak S, Bhargava S, Role of <i>Lactobacillus</i> Rhamnosus GG in Prevention of Necrotizing Enterocolitis and Late Onset Sepsis in Preterm Neonates &lt;35 Weeks: A randomized controlled trial. Iranian Journal of Neonatology 2023 Jan; 14(1).</p>
12.		<p>Proszę określić średnią długość probiotykoterapii w ocenianym wskazaniu (tj. profilaktyce martwiczego zapalenia jelit, ang. necrotising enterocolitis, dalej NEC):</p>
	<b>prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich</b>	<p><u>Średnia długość probiotykoterapii:</u> Całkowity czas (dni): w zależności od wieku płodowego dziecka przy urodzeniu, zwykle do czasu urodzenia o czasie, czyli np.: dla dziecka urodzonego w 24 tygodniu ciąży 16 tygodni.</p>
	<b>prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska</b>	<p><u>Średnia długość probiotykoterapii:</u> Całkowity czas (dni): Zgodnie z zaleceniami ESPGHAN, dostępne dane nie wskazują jednoznacznie na optymalny moment rozpoczęcia podawania probiotyków oraz czas jego trwania. Grupa robocza ESPGHAN warunkowo zaleca, aby poszczególne oddziały określiły czas trwania terapii zależnie od leczonej populacji oraz ryzyka NEC w danej populacji.</p>
	<b>dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz</b>	<p><u>Średnia długość probiotykoterapii:</u> Całkowity czas (dni): 28-42 dni lub do momentu wypisu ze szpitala</p>
	<b>dr hab. n. med. Renata Bokiniec</b>	<p><u>Średnia długość probiotykoterapii:</u> Całkowity czas (dni): Długość zależy od wieku ciążowego, od 4 do 12 tygodni</p>
13.		<p>Proszę o określenie mocnych i słabych stron (ryzyk) związanych z kwalifikacją ocenianego świadczenia, jeśli istnieją (jeżeli to możliwe proszę o podanie źródeł danych):</p>
	<b>prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich</b>	<p><u>Mocne strony (korzyści)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Możliwe do wdrożenia w czasie pourodzeniowej hospitalizacji dziecka</li> </ul> <p><u>Słabe strony (w tym ryzyka, zagrożenia, skutki uboczne, powikłania)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie są znane</li> </ul>
	<b>prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska</b>	<p><u>Mocne strony (korzyści)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie ryzyka NEC, potencjalnie</li> <li>Zmniejszenie ryzyka zgonu.</li> </ul> <p><u>Słabe strony (w tym ryzyka, zagrożenia, skutki uboczne, powikłania)</u></p> <p>Teoretycznie probiotyki mogą wywołać uogólnione zakażenie, szkodliwe skutki metaboliczne, nadmierna stymulacja immunologiczna, przekazywanie genu oporności na antybiotyki oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego (np. wytwarzanie gazów w jelitach).</p> <p>W większości badań obejmujących wcześniaki nie oceniano lub nie zgłaszano jednak takich skutków. Ze względu na ryzyko wystąpienia sepsy (bardzo rzadkie powikłanie), w październiku 2023 roku FDA, po wystąpieniu przypadku zgonu u wcześniaka, który otrzymywał <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> EVC001 (nie posiadającego jednak statusu GRAS – generally recognized as safe), opublikowała zalecenie, aby probiotyki stosowane u wcześniaków miały status leku.</p> <p>W odpowiedzi na stanowisko FDA, w kwietniu 2024 roku opublikowane zostało stanowisko ESPGHAN i EFCNI (European Foundation for the Care of Newborn Infants) (JPGN 2024). Zgodnie z nim, produkty o statusie leku mają wyższe standardy kontroli jakości; zapewniają prawidłową identyfikację szczepów i mniejsze ryzyko zanieczyszczeń. Nadal jednak istnieje ryzyko sepsy. Sepsa probiotyczna prawdopodobnie występuje po translokacji jelitowej lub zanieczyszczeniu cewników dożylnych. Niektóre badania sugerują, że to drugie źródło jest najczęstszą przyczyną u pacjentów hospitalizowanych. Higieniczny proces od przygotowania do podania probiotyku ma większy wpływ na zapobieganie sepsie probiotycznej niż regulacje dotyczące produktu samego w sobie.</p> <p>Uwaga: produkty przeznaczenia medycznego również mogą być bardzo dobrej jakości, jeżeli są produkowane zgodnie z aktualnymi zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania (good manufacturing practice – GMP), aby zapewnić tożsamość szczepu i brak zanieczyszczenia.</p> <p>van den Akker CHP, Embleton ND, Lapillonne A, Mihatsch WA, Salvatore S, Canani RB, Dinleyici EC, Domellöf M, Guarino A, Gutiérrez-Castrellón P, Hojsak I, Indrio F, Mosca A, Orei R, van Goudoever JHB, Weizman Z, Mader S, Zimmermann LJI, Shamir R, Vandenplas Y, Szajewska H. Reevaluating the FDA's warning against the use of probiotics in preterm neonates: A societal statement by ESPGHAN and EFCNI. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2024 Apr 4. Doi 10.1002/jpn3.12204. Epub ahead of print. PMID: 38572770.</p>
	<b>dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz</b>	<p><u>Mocne strony (korzyści)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie śmiertelności związanej z NEC</li> <li>Zmniejszenie ryzyka opóźnienia rozwoju neurologicznego związane z następstwami NEC</li> <li>Zmniejszenie ryzyka opóźnienia rozwoju fizycznego związane z następstwami NEC</li> <li>Skrócenie hospitalizacji związanej z rozwojem NEC</li> </ul> <p><u>Słabe strony (w tym ryzyka, zagrożenia, skutki uboczne, powikłania)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko związane z pojawieniem się sepsy wywołanej szczepami probiotycznymi</li> </ul>
	<b>dr hab. n. med. Renata Bokiniec</b>	<p><u>Mocne strony (korzyści)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Probiotyk ProPrems może być stosowany od pierwszej doby życia w przeciwieństwie do innych probiotyków. W przypadku ProPrems istnieją badania naukowe potwierdzające zmniejszenie częstości występowania NEC.</li> <li>Wysoka jakość produktu ze względu na technologie produkcji.</li> </ul> <p><u>Słabe strony (w tym ryzyka, zagrożenia, skutki uboczne, powikłania)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo rzadko może wystąpić sepsa z bakterii probiotycznych.</li> </ul>

14.	<i>Jakie warunki organizacyjne powinny być uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia w warunkach szpitalnych, aby świadczenie to było możliwe do wykonania oraz bezpieczne dla wcześniaków z niską masą urodzeniową?</i>	
	<b>prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich</b>	<u>Propozycje warunków realizacji świadczenia:</u> Nie są znane
	<b>prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska</b>	<u>Propozycje warunków realizacji świadczenia:</u> Zgodnie z wytycznymi ESPGHAN 2020: <ul style="list-style-type: none"> <li>o wprowadzeniu probiotyku należy poinformować miejscowych mikrobiologów, którzy powinni mieć możliwość rutynowego wykrywania bakterii/fungemii wywołanej przez szczepy probiotyczne za pomocą standardowych metod hodowli;</li> <li>Nie należy podawać szczepów probiotycznych produkujących D-mleczany, ponieważ nie przebadano odpowiednio ich potencjalnych zagrożeń oraz bezpieczeństwa u wcześniaków [nie dotyczy omawianego preparatu];</li> <li>Stosować wyłącznie szczepy pozbawione plazmidów zawierających transferowalne geny oporności na antybiotyki. Te informacje powinny potwierdzić i dostarczyć producent.</li> <li>Podawać tylko probiotyki produkowanych zgodnie z aktualnymi zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania (good manufacturing practice – GMP), aby zapewnić tożsamość szczepu i brak zanieczyszczenia;</li> <li>Należy przekazywać rodzicom wcześniaków odpowiednią informację, która pozwoli im zrozumieć potencjalne korzyści i zagrożenia płynące z podawania probiotyków.</li> </ul>
	<b>dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz</b>	<u>Propozycje warunków realizacji świadczenia:</u> Warunki szpitalne opieki nad wcześniakami, bez dodatkowych warunków specjalnych.
	<b>dr hab. n. med. Renata Bokiniec</b>	<u>Propozycje warunków realizacji świadczenia:</u> Nie wymagane są specjalne warunki organizacyjne.
15.	<i>Proszę o wskazanie w jakich krajach oceniana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych i na jakich zasadach, wraz ze wskazaniem piśmiennictwa</i>	
	<b>prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich</b>	Brak dostępnych danych
	<b>prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska</b>	Nie dysponuję takim danymi.
	<b>dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz</b>	Brak szczegółowych informacji ze strony eksperta
	<b>dr hab. n. med. Renata Bokiniec</b>	ProPrems stosowany jest w ponad 160 szpitalach na całym świecie (w tym praktycznie większość krajów europejskich). Nie umiem odpowiedzieć jakie jest finansowanie tego produktu.
16.	<i>Uwagi ogólne</i>	
	<b>prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich</b>	W mojej ocenie największe znaczenie ma rekomendacja ESPGHAN, która jest instytucją o ustalonej wysokiej renomie w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej i żywienia.
	<b>prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska</b>	Brak
	<b>dr hab. Dominika Maciejewska Markiewicz</b>	Brak
	<b>dr hab. n. med. Renata Bokiniec</b>	Brak



## Załącznik 2. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania 04.06.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	Search: "Probiotics"[Mesh]	26 159
2.	Search: probiotic*[Title/Abstract]	43 468
3.	Search: ("Probiotics"[Mesh]) OR (probiotic*[Title/Abstract])	47 623
4.	Search: "Premature Birth"[Mesh]	23 042
5.	Search: "Infant, Premature"[Mesh]	67 063
6.	Search: birth*[Title/Abstract]	421 260
7.	Search: born[Title/Abstract]	148 010
8.	Search: deliver*[Title/Abstract]	897 809
9.	Search: baby[Title/Abstract]	49 124
10.	Search: babies[Title/Abstract]	43 539
11.	Search: infant*[Title/Abstract]	520 654
12.	Search: (((((infant*[Title/Abstract]) OR (birth*[Title/Abstract])) OR (born[Title/Abstract])) OR (deliver*[Title/Abstract])) OR (baby[Title/Abstract])) OR (babies[Title/Abstract]))	1 730 774
13.	Search: premature[Title/Abstract]	148 141
14.	Search: preterm[Title/Abstract]	101 216
15.	Search: (premature[Title/Abstract]) OR (preterm[Title/Abstract])	232 327
16.	Search: ((((((infant*[Title/Abstract]) OR (birth*[Title/Abstract])) OR (born[Title/Abstract])) OR (deliver*[Title/Abstract])) OR (baby[Title/Abstract])) OR (babies[Title/Abstract])) AND ((premature[Title/Abstract]) OR (preterm[Title/Abstract]))	134 397
17.	Search: (((((((infant*[Title/Abstract]) OR (birth*[Title/Abstract])) OR (born[Title/Abstract])) OR (deliver*[Title/Abstract])) OR (baby[Title/Abstract])) OR (babies[Title/Abstract])) AND ((premature[Title/Abstract]) OR (preterm[Title/Abstract])) OR ("Infant, Premature"[Mesh]) OR ("Premature Birth"[Mesh]))	155 738
18.	Search: low[Title/Abstract]	3 092 249
19.	Search: weight*[Title/Abstract]	1 287 322
20.	Search: (birth*[Title/Abstract]) AND (weight*[Title/Abstract])	102 392
21.	Search: birthweight*[Title/Abstract]	22 099
22.	Search: ((birth*[Title/Abstract]) AND (weight*[Title/Abstract])) OR (birthweight*[Title/Abstract])	116 679
23.	Search: (low[Title/Abstract]) AND (((birth*[Title/Abstract]) AND (weight*[Title/Abstract])) OR (birthweight*[Title/Abstract]))	54 847
24.	Search: LBW[Title/Abstract]	5 389
25.	Search: VLBW[Title/Abstract]	4 570
26.	Search: ELBW[Title/Abstract]	1 642
27.	Search: "Infant, Low Birth Weight"[Mesh]	39 682
28.	Search: (((("Infant, Low Birth Weight"[Mesh]) OR (ELBW[Title/Abstract])) OR (VLBW[Title/Abstract])) OR (LBW[Title/Abstract])) OR ((low[Title/Abstract]) AND (((birth*[Title/Abstract]) AND (weight*[Title/Abstract])) OR (birthweight*[Title/Abstract]))	72 303
29.	Search: ((((((((((infant*[Title/Abstract]) OR (birth*[Title/Abstract])) OR (born[Title/Abstract])) OR (deliver*[Title/Abstract])) OR (baby[Title/Abstract])) OR (babies[Title/Abstract])) AND ((premature[Title/Abstract]) OR (preterm[Title/Abstract])) OR ("Infant, Premature"[Mesh]) OR ("Premature Birth"[Mesh])) OR (((("Infant, Low Birth Weight"[Mesh]) OR (ELBW[Title/Abstract])) OR (VLBW[Title/Abstract])) OR (LBW[Title/Abstract])) OR ((low[Title/Abstract]) AND (((birth*[Title/Abstract]) AND (weight*[Title/Abstract])) OR (birthweight*[Title/Abstract]))	194 830
30.	Search: "Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh]	4 853
31.	Search: NEC[Title/Abstract]	7 694
32.	Search: necrotising[Title/Abstract]	4 481
33.	Search: necrotizing[Title/Abstract]	34 617
34.	Search: (necrotizing[Title/Abstract]) OR (necrotising[Title/Abstract])	38 776
35.	Search: enterocolitis[Title/Abstract]	15 264

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
36.	((necrotizing[Title/Abstract]) OR (necrotising[Title/Abstract])) AND (enterocolitis[Title/Abstract])	10 322
37.	Search: (((necrotizing[Title/Abstract]) OR (necrotising[Title/Abstract])) AND (enterocolitis[Title/Abstract])) OR (NEC[Title/Abstract]) OR ("Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh])	14 094
38.	Search: ((((((((((infant*[Title/Abstract]) OR (birth*[Title/Abstract])) OR (born[Title/Abstract])) OR (deliver*[Title/Abstract])) OR (baby[Title/Abstract])) OR (babies[Title/Abstract])) AND ((preterm[Title/Abstract]) OR (preterm[Title/Abstract])) OR ("Infant, Premature"[Mesh])) OR ("Premature Birth"[Mesh])) OR (((("Infant, Low Birth Weight"[Mesh]) OR (ELBW[Title/Abstract])) OR (VLBW[Title/Abstract])) OR (LBW[Title/Abstract])) OR ((low[Title/Abstract]) AND ((birth*[Title/Abstract]) AND (weight*[Title/Abstract]) OR (birthweight*[Title/Abstract])))) AND (((necrotizing[Title/Abstract]) OR (necrotising[Title/Abstract]) AND (enterocolitis[Title/Abstract])) OR (NEC[Title/Abstract]) OR ("Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh])) AND (("Probiotics"[Mesh]) OR (probiotic*[Title/Abstract]))	587
39.	Search: ((((((((((infant*[Title/Abstract]) OR (birth*[Title/Abstract])) OR (born[Title/Abstract])) OR (deliver*[Title/Abstract])) OR (baby[Title/Abstract])) OR (babies[Title/Abstract])) AND ((preterm[Title/Abstract]) OR (preterm[Title/Abstract])) OR ("Infant, Premature"[Mesh])) OR ("Premature Birth"[Mesh])) OR (((("Infant, Low Birth Weight"[Mesh]) OR (ELBW[Title/Abstract])) OR (VLBW[Title/Abstract]) OR (LBW[Title/Abstract])) OR ((low[Title/Abstract]) AND ((birth*[Title/Abstract]) AND (weight*[Title/Abstract]) OR (birthweight*[Title/Abstract])))) AND (((necrotizing[Title/Abstract]) OR (necrotising[Title/Abstract]) AND (enterocolitis[Title/Abstract])) OR (NEC[Title/Abstract]) OR ("Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh])) AND (("Probiotics"[Mesh]) OR (probiotic*[Title/Abstract])) Filters: from 2014 - 2024	403

**Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 04.06.2024)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp probiotic agent/	57516
2.	"probiotic*".ab,kf,ti.	52835
3.	1 or 2	68513
4.	exp prematurity/	115691
5.	"birth*".ab,kf,ti.	467812
6.	born.ab,kf,ti.	174398
7.	"deliver*".ab,kf,ti.	1117933
8.	baby.ab,kf,ti.	56659
9.	babies.ab,kf,ti.	50803
10.	"infant*".ab,kf,ti.	445111
11.	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	1889487
12.	premature.ab,kf,ti.	165655
13.	preterm.ab,kf,ti.	128669
14.	12 or 13	271097
15.	11 and 14	157546
16.	4 or 15	192402
17.	exp low birth weight/	55519
18.	low.ab,kf,ti.	3469578
19.	"weight*".ab,kf,ti.	1481180
20.	"birth*".ab,kf,ti.	467812
21.	19 and 20	124150
22.	"birthweight*".ab,kf,ti.	23398
23.	21 or 22	139714
24.	18 and 23	63667
25.	LBW.ab,kf,ti.	6932
26.	VLBW.ab,kf,ti.	5851
27.	ELBW.ab,kf,ti.	2375

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
28.	17 or 24 or 25 or 26 or 27	81544
29.	exp necrotizing enterocolitis/	15879
30.	NEC.ab,kf,ti.	11521
31.	necrotising.ab,kf,ti.	5788
32.	necrotizing.ab,kf,ti.	41416
33.	31 or 32	46685
34.	enterocolitis.ab,kf,ti.	17664
35.	33 and 34	12620
36.	29 or 30 or 35	23620
37.	16 or 28	234796
38.	3 and 36 and 37	1079
39.	3 and 36 and 37	1079
41.	limit 39 to conference abstract status	169
42.	39 not 41	910
43.	limit 42 to yr="2014 -Current"	601

**Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 04.06.2024)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Probiotics] explode all trees	3687
2.	(probiotic*):ti,ab,kw	10521
3.	#1 or #2	10669
4.	MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees	2492
5.	MeSH descriptor: [Infant, Premature] explode all trees	5837
6.	(birth*):ti,ab,kw	40344
7.	(born):ti,ab,kw	10256
8.	(deliver*):ti,ab,kw	113371
9.	(baby):ti,ab,kw	7250
10.	(babies):ti,ab,kw	6389
11.	(infant*):ti,ab,kw	77612
12.	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 #11	149554
13.	(premature):ti,ab,kw	22852
14.	(preterm):ti,ab,kw	17501
15.	#13 or #14	30476
16.	#12 and #15	17214
17.	#4 or #5 or #16	18749
18.	MeSH descriptor: [Infant, Low Birth Weight] explode all trees	3041
19.	(low):ti,ab,kw	256643
20.	(birth*):ti,ab,kw	40344
21.	(weight*):ti,ab,kw	157918
22.	#20 and #21	16823
23.	(birthweight*):ti,ab,kw	2658
24.	#22 or #23	17654
25.	#19 and #24	8537
26.	(LBW):ti,ab,kw	725
27.	(VLBW):ti,ab,kw	1043

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
28.	(ELBW):ti,ab,kw	273
29.	#18 or #25 or #26 or #27 or #28	9103
30.	#17 or #29	23151
31.	MeSH descriptor: [Enterocolitis, Necrotizing] explode all trees	433
32.	(NEC):ti,ab,kw	1276
33.	(necrotising):ti,ab,kw	2835
34.	(necrotizing):ti,ab,kw	2835
35.	#33 or #34	2835
36.	(enterocolitis):ti,ab,kw	2465
37.	#35 and #36	2115
38.	#31 or #32 or #37	2699
39.	#3 and #30 and #38	215
	with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to Jun 2024	198

### Załącznik 3. Diagram selekcji badań

