

**Neocate Syneo, żywność
specjalnego przeznaczenia
medycznego, w postępowaniu
dietetycznym u niemowląt i dzieci
w ciężkiej alergii na białka mleka
krowiego oraz złożonej
nietolerancji białek pokarmowych
– analiza problemu decyzyjnego**

Institut Arcana
a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 263 60 38

Spis treści

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	3
Indeks skrótów.....	4
1. Cel i metodyka.....	6
2. Populacja.....	7
2.1. Wnioskowane wskazanie.....	7
3. Problem zdrowotny.....	8
3.1. Opis problemu zdrowotnego.....	8
3.2. Etiologia i patogenez.....	8
3.3. Rozpoznanie.....	11
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	14
3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	22
3.6. Aktualne postępowanie medyczne.....	26
4. Populacja docelowa.....	36
5. Interwencja.....	37
5.1. Specyfika doustnej interwencji żywieniowej.....	37
5.2. Informacje o ocenianej interwencji.....	37
5.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	41
5.4. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji.....	42
6. Komparator.....	44
6.1. Wybór komparatora - wstęp.....	44
6.2. Interwencje żywieniowe finansowane ze środków publicznych w Polsce.....	45
6.3. Charakterystyka interwencji alternatywnych – mieszanki elementarne.....	49
6.4. Wybór komparatora - podsumowanie.....	51
7. Efekty zdrowotne.....	52
8. Rodzaj i jakość dowodów naukowych.....	54
9. Zakres analiz oceny technologii medycznej.....	55
9.1. Analiza kliniczna.....	55
9.2. Analiza ekonomiczna.....	55
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	56
10. Podsumowanie APD - schemat PICOS.....	57
11. Piśmiennictwo.....	59
12. Spis tabel.....	65
13. Spis rysunków.....	66
14. Załączniki.....	67
14.1. Dawkowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate Syneo.....	67
14.2. Wskaźnik SCORAD.....	68

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTED]	Koncepcja analizy Opis problemu zdrowotnego Przegląd badań epidemiologicznych Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji Charakterystyka interwencji i komparatorów Opracowanie schematu PICOS Opracowanie dokumentu
[REDAKTED]	Koordynator prac Nadzór merytoryczny
[REDAKTED]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koncepcja analizy Koordynator prac Nadzór merytoryczny
[REDAKTED]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: Kwiecień 2021 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana a Certara Company.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana a Certara Company.
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 263 60 38

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Raport wykonano na zlecenie firmy: Nutricia Polska Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

a priori	‘z góry’, ‘uprzedzając fakty’, ‘z założenia’ (łac.)
AAF	Mieszanki na bazie aminokwasów/aminokwasowe, ang. <i>amino acid formula</i>
AIF	Agenzia Italiana del Farmacia, Włochy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	Alergia pokarmowa
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARA (AA)	Kwas arachidonowy
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group, Walia
AZS	Atopowe zapalenie skóry
BSA	Albumina surowicy bydlęcej, ang. <i>bovine serum albumin</i>
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology, Wielka Brytania
BMK	Białka mleka krowiego
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada
CMA	Alergia na białka mleka krowiego, ang. <i>cow's milk allergy</i>
CMPI	Nietolerancja białek mleka krowiego, ang. <i>cow's milk protein intolerance</i>
CVZ	College voor Zorgverzekeringen, Holandia
DHA	Kwas dokozaheksaenowy
DMA	Danish Medicines Agency, Dania
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce - badanie
eHF	Mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy, ang. <i>extensively hydrolysed formula</i>
EMA	European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków
EoE	Eozynofilowe zapalenie przełyku, ang. <i>eosinophilic esophagitis</i>
FDA	Food and Drug Administration, Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków
FPIE	Enteropatia jelitowa, ang. <i>food protein-induced enteropathy</i>
FPIES	Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodowane białkiem pokarmowym, ang. <i>food protein-induced enterocolitis syndrome</i>
HAS	Haute Autorité de Santé, Francja
HC	Health Canada, Kanada
HTA	Health Technology Assessment, ocena technologii medycznych
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IcFOS	Długołańcuchowe fruktooligosacharydy, ang. <i>long chain fructooligosaccharides</i>
IgA, IgG, IgM	Immunoglobuliny A, G, M
IgE (sIgE)	Immunoglobuliny E, (stężenie swoiste IgE)
IL-13	Interleukina 13
IMiD	Instytut Matki i Dziecka
INFγ	Interferon gamma
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy

LCP	Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe, ang. <i>long chain polyunsaturated</i>
MFA	Alergia wielopokarmowa, ang. <i>multiple food allergy</i>
MFPA	Złożona nietolerancja białek pokarmowych, ang. <i>multiple food protein allergies</i>
mies.	‘miesiąc -siąca; -siące, -sięcy’ (skrót)
MPD	Medical Product Database, Kela, Finlandia
MSCBS	Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Hiszpania
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, Wielka Brytania
OAS	Zespół alergiczny błony śluzowej jamy ustnej (ang. <i>oral allergy syndrome</i>)
ODD	Open Drug Database, niemiecka część Szwajcarii
OFC	Doustne próby prowokacji, ang. <i>oral food challenge</i>
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme, Australia
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency, Nowa Zelandia
pHF	Mieszanki o nieznacznym stopniu hydrolizy/częściowo hydrolizowane, ang. <i>partially hydrolyzed formulas</i>
PICOS	Akronim populacja-intervencja-komparator-efekty zdrowotne-badania, Population Intervention Comparison Outcome Study
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Nowa Zelandia
PTGHIZD	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności Dzieci - Sekcja Alergii Pokarmowej
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną, ang. <i>randomized controlled trial</i>
RSV	Syncytialny wirus oddechowy, ang. <i>respiratory syncytial virus</i>
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Szwecja
scFOS	Krótkołańcuchowe fruktooligosacharydy, ang. <i>short chain fructooligosaccharides</i>
SCORAD	Skala oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry, ang. <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SMC	Scottish Medicines Consortium, Szkocja
SPT	Alergiczne testy skórne punktowe, ang. <i>skin prick test</i>
ŻSPM	Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego
Th, Th1, Th2	Limfocyty Th, subpopulacja limfocytów T: komórki Th1 (produkują głównie interferon γ); komórki Th2 (wytwarzają cytokiny, w tym IL-13)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki, ang. United States of America
WAO	Światowa Organizacja Alergii, ang. World Allergy Organization
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia, ang. World Health Organization
verum	‘prawdziwy’ (łac.)
vs.	‘versus’ (łac.)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją żywności specjalnego przeznaczenia medycznego **Neocate Syneo** [1] stosowanego u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego i złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA. Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA [2], w schemacie PICOS, tj. określając populację, w której interwencja będzie stosowana, proponowaną interwencję i komparator oraz efekty zdrowotne, dla których oceniana będzie efektywność kliniczna, a także rodzaj włączanych badań. Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [3, 4].

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, w których wskazana jest dieta elementarna a także przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych, dotyczących ocenianej technologii (żywność specjalnego przeznaczenia medycznego **Neocate Syneo**).

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego **Neocate Syneo** [1] dla którego zostaną opracowane analizy HTA, będzie finansowany we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate Syneo zdefiniowanym przez Etykietę [1], tj. postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, w których wskazana jest dieta elementarna.

Produkt Neocate Syneo, jako reprezentant grupy produktów mieszanek elementarnych dla niemowląt i dzieci opartej o aminokwasy (AAF), zgodnie z rozporządzeniem Unii Europejskiej, nr 2016/128 z dnia 25 września 2015 r. uzupełniającym rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 w odniesieniu do szczegółowych wymogów dotyczących składu żywności specjalnego przeznaczenia medycznego oraz informacji na jej temat, należy do żywności specjalnego przeznaczenia medycznego [5] i stanowi pierwszy produkt na bazie mieszanki elementarnej, którego skład wzbogacono o synbiotyki (*Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyk + scFOS/lcFOS jako prebiotyki) [1]

Dostępными refundowanymi produktami, będącymi mieszankami elementarnymi są: Neocate LCP, Neocate Junior, Nutramigen PURAMINO oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR [6].

3. PROBLEM ZDROWOTNY

3.1. Opis problemu zdrowotnego

ICD-10: T78.4 – Alergia, nieokreślona

Alergia pokarmowa u niemowląt i dzieci to bardzo częsty i złożony problem w praktyce pediatry i lekarza rodzinnego a **choroby alergiczne** są obecnie uznawane za najczęstsze choroby przewlekłe XXI wieku [8, 9].

Każde powtarzalne i odtwarzalne dolegliwości kliniczne, które występują po spożyciu określonego pokarmu, nazywa się niepożądaną reakcją pokarmową. Według definicji **alergia pokarmowa** to niepożądana powtarzalna reakcja powstała w wyniku specyficznej immunologicznej odpowiedzi organizmu na alergen (określony pokarm). Alergeny pokarmowe to charakterystyczne składniki pożywienia, najczęściej białka, które mogą zostać rozpoznane przez komórki układu odporności i zapoczątkować reakcję immunologiczną, powodującą wystąpienie charakterystycznych objawów alergii [7, 11].

Najczęściej uczulającym pokarmem u niemowląt i dzieci są białka mleka krowiego (BMK). **Alergia na białka mleka krowiego** (ang. *cow's milk allergy*, CMA) to niepożądana, powtarzalna reakcja manifestująca się objawami ze strony przewodu pokarmowego, skóry i układu oddechowego, za powstanie której odpowiedzialne są mechanizmy immunologiczne [12, 13, 14].

Alergia wielopokarmowa (ang. *multiple food allergy*, MFA), wcześniej znana jako złożona nietolerancja białek pokarmowych (ang. *multiple food protein allergies*, MFPA), rozwija się głównie u małych dzieci z pierwotnie rozpoznaną alergią na białka mleka krowiego. W przypadku alergii wielopokarmowej w organizmie pojawiają się dwa lub więcej rodzajów przeciwciał IgE, skierowanych swoiście przeciw różnym pokarmom. Alergia wielopokarmowa charakteryzuje się opóźnionymi reakcjami alergicznymi na mleko matki, mleko modyfikowane (w tym preparaty mlekozastępcze zawierające znacząco zhydrolizowane frakcje białek mleka krowiego, ang. *extensively hydrolysed formula*, eHF) oraz soję a także szeroką gamę pokarmów stałych [15, 16, 60].

3.2. Etiologia i patogeneza

Złożony mechanizm etiopatogenetyczny, leżący u podstaw **alergii pokarmowej** (AP), tłumaczy w pewnym stopniu trudności w rozpoznawaniu, leczeniu i profilaktyce tego schorzenia. Istotą alergii pokarmowej jest występowanie objawów nadwrażliwości na spożywany pokarm, spowodowanej nieprawidłową odczynowością układu immunologicznego [13, 19]. Patomechanizm nadwrażliwości pokarmowej może mieć podłoże immunologiczne i wtedy mówimy o alergii pokarmowej, oraz nieimmunologiczne i mówimy wtedy o niealergiczej nadwrażliwości pokarmowej, czyli nietolerancji pokarmowej [9, 10].

Wymienia się dwa typy odpowiedzi immunologicznej: wrodzoną i adaptacyjną. W odpowiedź adaptacyjną zaangażowane są głównie limfocyty T i B, które mogą rozpoznawać substancje produkowane przez mikroby, bądź cząstki nieinfekcyjne, zwane antygenami. Czasami antygeny z pyłków, sierści zwierząt, białek pokarmowych mogą wywoływać nadmierną reakcję immunologiczną i wówczas antygeny stają się alergenami. Limfocyty B produkują przeciwciała - immunoglobuliny IgM, IgG, IgA i IgE. Przeciwciała w klasie IgE związane są głównie z alergią pokarmową. Pierwszy kontakt z alergenem pokarmowym generuje stan uczulenia, to jest wytwarzają się alergenowo-swoiste przeciwciała immunoglobuliny E (aSIgE) lub populacja tak zwanych uczulonych limfocytów. Kolejne kontakty z tym pokarmem wyzwalają reakcję alergiczną prowadzącą do wystąpienia objawów chorobowych [13, 19].

Alergia na białka mleka krowiego jest jedną z najczęściej spotykanych, a jednocześnie najbardziej złożonych postaci alergii na pokarmy we wczesnym dzieciństwie, wywołującą objawy chorobowe, które są wynikiem udziału patogenetycznych mechanizmów (IgE zależnym, IgE niezależnym, mieszanym) lub nakładania się alergii i nietolerancji [7, 12, 17].

Według symptomów klinicznych i testów alergicznych wyróżniamy **3 typy alergii** na BMK:

- **IgE zależny** - objawy kliniczne pojawiają się szybko, występuje reakcja natychmiastowa (od minuty do dwóch godzin) po kontakcie z alergenem (np. anafilaksja, ostra pokrzywka, zespół alergii jamy ustnej),
- **mieszany** (IgE zależny/IgE niezależny),
- **IgE niezależny** (komórkowy, typu późnego) - niespecyficzne objawy, przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego (np. alergiczne zapalenie jelita grubego), które pojawiają się z opóźnieniem (co najmniej od 2 do 72 godz.) po kontakcie z alergenem [12, 17].

Alergeny BMK łączą się z IgE na komórkach tucznych i bazofilach, powodując ich degradację, uwalnianie histaminy i innych mediatorów reakcji zapalnej, co powoduje typowe objawy alergii. W reakcji typu komórkowego biorą udział przede wszystkim cytokiny wytwarzane przez limfocyty Th, aktywujące inne komórki, w tym makrofagi, bazofile i limfocyty cytotoksyczne. Dzieci z nadwrażliwością pokarmową w mechanizmie IgE niezależnym szybciej rozwijają tolerancję niż chorzy z IgE zależną CMA. Dzieci z IgE zależną CMA mają profil odpowiedzi Th2, z wysoką produkcją IL-13 oraz proliferacją, lecz niskim IFN- γ , z kolei dzieci z IgE niezależną CMA prawie nie wytwarzają IL-13, ani proliferacji. Dzieci wyrastające z CMA wykazują zmianę w kierunku odpowiedzi Th1 [17].

W ostatnim czasie rośnie rozpoznawalność zwłaszcza postaci IgE niezależnych. Większość autorów podaje, iż mechanizm alergii na BMK, zwłaszcza u małych dzieci z manifestacją ze strony przewodu pokarmowego, jest przeważnie IgE niezależny. Opublikowano również prace, które podają duży odsetek reakcji IgE zależnych (50-73%) [12, 17, 18].

Do pokarmów najczęściej wywołujących alergię zalicza się, mleko krowie, jaja, pszenicę, soję i orzechy, zaś **najczęstszą przyczyną występowania reakcji alergicznych u dzieci jest właśnie mleko krowie** [11, 16, 114].

Do **najważniejszych alergenów mleka krowiego** należą:

- białka serwatkowe:
 - β -laktoglobulina:
 - występuje w mleku wielu ssaków, jest to jednak białko obce gatunkowo dla człowieka - nie występuje w pokarmie kobiecym,
 - jest to najsilniejszy alergen serwatki, jak i również najczęstsza przyczyna alergii (13-76% chorych prezentuje objawy na ten alergen),
 - α -laktoalbumina:
 - uczuła rzadziej; procent uczulonych na to białko waha się od 0 do 80% (w zależności od prezentowanych wyników badań),
- oraz kazeiny, które tworzą największą grupę białek [11, 20, 21].

Należy zaznaczyć, że tak zwane białko mleka krowiego (BMK) jest mieszaniną wielu białek. Niektóre z nich są obecne także poza mlekiem. Stąd objawy alergii pokarmowej (AP) mogą wystąpić po spożyciu nie tylko produktów mlecznych, ale także mięsa wołowego (w tym cielęciny), a w przypadku uczulenia na kazeinę również po produktach z mleka innych zwierząt kopytnych, zwłaszcza kozy i owcy. Często u jednego pacjenta stwierdza się jednocześnie

nadwrażliwość na antygeny kazeiny, α -laktoalbuminy oraz β -laktoglobuliny, podczas gdy nadwrażliwość na BSA może występować niezależnie. Należy również pamiętać, że co czwarte dziecko z alergią na BMK wykazuje również alergię na soję [11, 16, 21, 21].

Prof. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, konsultant krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej podkreśla, że alergia na mleko krowie, postrzegana jako przejściowa dolegliwość, to tak naprawdę poważna choroba [22].

Do najważniejszych **czynników ryzyka** wystąpienia uczulenia i/lub alergii na pokarm należą:

- płeć (męska > żeńska),
- rasa (biała > czarna),
- czynniki genetyczne (dodatni wywiad w kierunku chorób atopowych u rodziców i/lub rodzeństwa zwiększa prawdopodobieństwo alergii u chorego o 15-80%),
- współistnienie innych chorób alergicznych (np. astmy, zwłaszcza nieprawidłowo leczonej lub niepoddającej się kontroli farmakologicznej, AZS),
- stosowanie niektórych leków (np. inhibitorów pompy protonowej, które mogą wtórnie zaburzać proces trawienia potencjalnych alergenów pokarmowych),
- u najmłodszych dzieci - warunki środowiskowe, tj. zmiana nawyków żywieniowych (rozważa się zbyt wczesne lub zbyt późne wprowadzanie pokarmów uzupełniających u niemowląt, niedobór witaminy D, zmniejszenie spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i antyoksydantów) lub wychowywanie w skrajnie sterylnych warunkach („teoria higieniczna”) [12].

Powierzchnie śluzówki wyściełające nasz przewód pokarmowy są stale narażone na biliony bakterii, które tworzą symbiotyczny związek i wpływają na zdrowie i choroby gospodarza. Brak równowagi w tym związku lub dysbioza przyczyniają się do rozwoju chorób, takich jak nieswoiste zapalenie jelit, cukrzyca typu 1, choroby układu krążenia, zespół metaboliczny, otyłość i choroby alergiczne, takie jak astma i alergia pokarmowa [115].

Mikrobiotyczna teoria rozwoju alergii zakłada, że mikrobiota programuje organizm dziecka, wpływając na jego zdrowie w późniejszych latach [11] a badania nad patogenezą alergii dziecięcych, wykazały znaczną rolę mikroflory jelitowej we wczesnym okresie życia w rozwoju układu odpornościowego [27].

W 1980 roku David Strachan ukuł termin „**teoria higieny**”, aby wyjaśnić wzrost liczby zaburzeń atopowych. Hipoteza higieniczna zakłada, że ekspozycja na mikroorganizmy we wczesnym dzieciństwie chroni przed rozwojem choroby alergicznej. Brak ekspozycji na te drobnoustroje, ze względu na mniejsze rozmiary gospodarstw domowych, poprawę udogodnień w gospodarstwie domowym i wyższe standardy higieny osobistej, może skutkować osłabieniem tolerancji immunologicznej, a tym samym wzrostem występowania zaburzeń alergicznych. Hipoteza ta przekształciła się później w hipotezę „**starych przyjaciół**” [116], która dostarczyła bardziej szczegółowego wyjaśnienia między drobnoustrojami a rozwojem zaburzeń zapalnych. Hipoteza „**starych przyjaciół**” sugerowała, że mikroorganizmy i ich żywicieli współewoluowali w sposób symbiotyczny na przestrzeni tysięcy lat, pozwalając tym samym odgrywać kluczową rolę mikroorganizmom w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Zakłócenie tej relacji prowadzi do rozregulowania odporności i sprzyja chorobom alergicznym [10]. Obecnie wiadomo, że mikrobiota jelitowa nie uczestniczy wyłącznie w procesach związanych z trawieniem i wchłanianiem substancji pokarmowych. Bakterie wchodzące w jej skład pełnią rozmaite funkcje, a ich prawidłowa struktura ilościowa i jakościowa (określana jako stan eubiozy) wspiera homeostazę całego organizmu, kształtując odporność, metabolizm oraz syntezę wielu związków chemicznych [26].

U noworodków i niemowląt proces trawienia nie przebiega tak wydajnie, jak u starszych dzieci, a bariera śluzówki jelit i jej szczelność nie są w pełni wykształcone. Układ immunologiczny noworodka jest niedojrzały. Limfocyty niemowlęcia określane są jako komórki „nawne”, tj. pozbawione wcześniejszego kontaktu z antygenami zewnętrznymi [11, 23, 24, 25]. Mikrobiom kształtuje się w 1000 pierwszych dniach życia dziecka, włączając okres prenatalny, czyli do ok. 2 lat po narodzeniu. Skład mikrobioty w tym okresie (również mikrobioty matki w trakcie życia płodowego) ma ogromny wpływ na funkcjonowanie organizmu dziecka w przyszłości. Wczesny mikrobiom wpływa na dojrzewanie wszystkich układów, głównie układu immunologicznego w kierunku tolerancji immunologicznej, ale również na kształtowanie bariery jelitowej, bariery skórnej, a poprzez oś jelito - mózg na rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Rozwój tolerancji jest również uzależniony od wczesnej ekspozycji na potencjalne alergeny pokarmowe, co określa się mianem **programowania żywieniowego** [25].

3.3. Rozpoznanie

Właściwa diagnostyka alergii pokarmowej odgrywa kluczową rolę u dzieci. W wyniku postawienia błędnej diagnozy może dochodzić do wzrostu ryzyka poważnych lub śmiertelnych reakcji oraz nadmiernego stosowania restrykcyjnych diet, prowadzących do niedoborów żywieniowych, braku rozwoju tolerancji i obniżenia jakości życia dzieci i ich rodzin. Diagnostyka alergii pokarmowej jest zadaniem trudnym i wciąż niedoskonałym, wynikającym z szeregu czynników takich jak: złożoność mechanizmów patogenetycznych, różnorodność alergenów pokarmowych, zmienna natura antygenowa i różne sposoby przenikania do ustroju, indywidualna wrażliwość osobnicza, występowanie reakcji krzyżowych, obecność alergenów zamaskowanych, różnorodna manifestacja kliniczna i zróżnicowany czas jej wystąpienia. Podstawę rozpoznania AP stanowi potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego między spożyciem szkodliwego pokarmu a występowaniem dolegliwości, o czym świadczy ustąpienie objawów po wykluczeniu obciążającego alergenu [28].

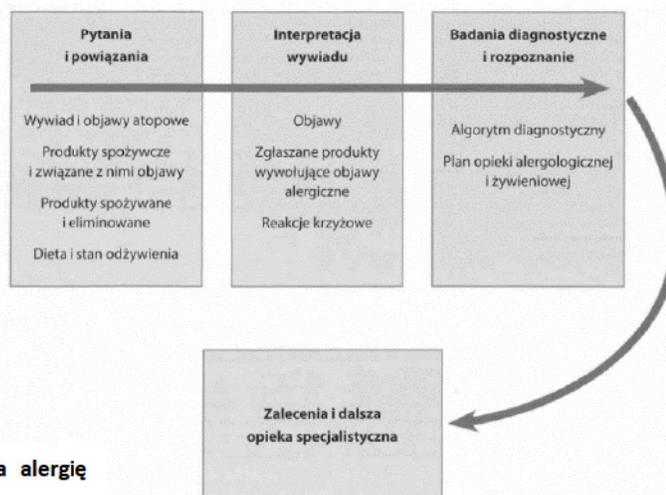
W chwili obecnej złotym standardem w diagnostyce alergii pokarmowej pozostają **doustne próby prowokacji** (ang. *oral food challenges*, OFC), jednak przeprowadzenie OFC jest pracochłonne i kosztowne oraz nie jest pozbawione ryzyka wystąpienia zagrażającej życiu anafilaksji. W rezultacie diagnoza alergii pokarmowej często opiera się na szczegółowym wywiadzie klinicznym i różnych dostępnych testach alergicznych, w tym skórnym teście punktowym (ang. *Skin Prick Test*, SPT), oznaczenie stężenia immunoglobuliny sIgE oraz bardziej nowatorskich testach diagnostycznych, takich jak diagnostyka molekularna, test aktywacji bazofilów i test aktywacji komórek tucznych [117].

Wywiad kliniczny

Wywiad stanowi podstawowy i najważniejszy element rozpoznawania alergii na pokarmy. W trakcie rozmowy z rodzicem/opiekunem pacjenta należy zapytać m.in. o:

- występowanie chorób atopowych u najbliższych krewnych (rodzice, rodzeństwo),
- czas pojawiania się objawów po ekspozycji na pokarm,
- charakter objawów po ekspozycji na pokarm,
- czas utrzymywania się objawów po ekspozycji na pokarm,
- okoliczności wystąpienia reakcji (np. miejsca, pory roku, intensywny wysiłek fizyczny, przyjmowanie leków: np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych),
- reakcje na zastosowane leczenie lub samoistną inwolucję zmian [12].

Sekcja Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHiZDz) rekomenduje wywiad żywieniowy ukierunkowany na alergię - polską wersję ankiety Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), jako narzędzie diagnostyczno-przesiewowe (Rysunek 1). Przeznaczone jest ono dla lekarzy pediatrów, alergologów, dietetyków i innych profesjonalistów zajmujących się pacjentami z alergią na pokarmy w różnych ośrodkach w Polsce. Ankieta umożliwia poprawę rozpoznawania alergii, wybór testów diagnostycznych i zaplanowanie odpowiedniej długofalowej opieki nad pacjentem [31].



Rysunek 1. Wywiad żywieniowy ukierunkowany na alergię – wersja pediatryczna [31]

Próba eliminacji

Eliminacja podejrzanego czynnika pokarmowego to najprostsza w codziennej praktyce próba diagnostyczna w alergii na pokarmy. Ustąpienie i/lub złagodzenie dolegliwości na diecie eliminacyjnej stanowi potwierdzenie przyczynowej roli podejrzanego alergenu w rozwoju alergii. Jednak rozpoznanie pewne, zwłaszcza przy eliminacji więcej niż jednego składnika pokarmowego, wymaga zawsze potwierdzenia próbą prowokacji [12].

Próby prowokacyjne

Doustne próby prowokacji (ang. *oral food challenge*, OFC) są najbardziej wiarygodnym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym u pacjentów podejrzanych o alergię na pokarmy. Polegają one na podawaniu pokarmu podejrzanego o wywoływanie objawów chorobowych w stopniowo wzrastających dawkach, w celu potwierdzenia wstępnego rozpoznania lub wykazania rozwoju tolerancji. Próby prowokacyjne, w zależności od techniki ich przeprowadzenia, dzielimy na otwarte lub zaślepione [12].

W **próbie otwartej** wszyscy, czyli pacjent i/lub rodzice/opiekunowie dziecka oraz lekarz, wiedzą, jaki pokarm jest testowany. **Próba znajduje zastosowanie głównie w celach diagnostycznych u bardzo małych dzieci i u pacjentów z ciężkimi objawami klinicznymi po kontakcie z alergenem pokarmowym** [12].

W próbie zaślepionej jedynie prowadzący badanie ma wiedzę na temat testowanego pokarmu. Nieświadomość chorego i/lub jego rodziców/opiekunów w tym zakresie pozwala na zmniejszenie wpływu subiektywnych odczuć, które często w próbach otwartych sprawiają, że chorzy i ich opiekunowie bardziej tendencyjnie podchodzą do ewentualnie występujących objawów [12].

Szczególną próbą jest **podwójnie ślepa próba prowokacyjna kontrolowana placebo**, która pozostaje złotym standardem diagnostyki alergii na pokarmy. W próbie tej nikt z zainteresowanych nie wie, jaki pokarm jest testowany (*verum* czy placebo). Przydatna jest ona w **diagnostyce ciężkiej alergii na wiele pokarmów** [12].

Stanowisko ekspertów jest jednoznaczne: **OFC jest złotym standardem w diagnostyce alergii na BMK**, jednak próba prowokacji musi być wykonywana przez wykwalifikowany personel w warunkach zabezpieczenia w leki i sprzęt do prowadzenia akcji reanimacyjnej z możliwością szybkiego transportu na oddział intensywnej opieki medycznej, a jej przeprowadzenie powinno być uzależnione od:

- wieku dziecka (większe ryzyko ciężkich reakcji systemowych u dzieci starszych),
- danych z wywiadu, zwłaszcza dotyczących wcześniejszych reakcji na BMK z próbą oceny możliwego patomechanizmu tych reakcji (IgE zależne lub IgE niezależne),
- współwystępowania alergii na inne pokarmy (większe ryzyko reakcji systemowych),
- stopnia ciężkości objawów klinicznych alergii na BMK,
- współwystępowania innych chorób atopowych (zwłaszcza astmy), zwiększających ryzyko reakcji systemowych,
- wyników punktowych testów skórnych z komercyjnym ekstraktem mleka,
- oceny obecności swoistych dla BMK IgE w surowicy, a zwłaszcza IgE w stosunku do anafilaktogennych białek mleka krowiego: kazeiny, α -laktoalbuminy oraz β -laktoglobuliny [18].

Inne badania diagnostyczne

W procesie diagnostycznym alergii na BMK rutynowo wykonuje się punktowe testy skórne i/lub oznaczenie w surowicy stężenia swoistych dla białek mleka IgE. Wynik powinien być jednak zawsze interpretowany w połączeniu z danymi z wywiadu, objawami klinicznymi oraz wynikiem eliminacji BMK [18, 29].

Podstawą rozpoznania alergii na BMK są 2 zasadnicze kryteria:

- całkowite lub znaczne ustąpienie objawów klinicznych w trakcie eliminacji BMK z diety,
- zaostrenie objawów klinicznych po doustnej próbie prowokacji BMK.

Inne badania diagnostyczne, tj. ocena stężenia swoistych dla BMK IgG oraz IgG4 w surowicy, testy stymulacji limfocytów, analiza składu włosów, irydologia, biorezonans, nie są rekomendowane z powodu braku powtarzalności wyników lub braku standardów opracowanych w sposób naukowy. W diagnostyce alergii na BMK nie wykonuje się również rutynowo badania endoskopowego przewodu pokarmowego [18].

Wczesne rozpoznanie alergii, w tym na białka mleka krowiego, pozwala na ustalenie prawidłowego leczenia, właściwie dobranej i zbilansowanej diety eliminacyjnej, zmniejszającej ryzyko wywołania ciężkich, zagrażających życiu objawów klinicznych, a jednocześnie warunkującej prawidłowy rozwój fizyczny i intelektualny dziecka. Rozpoznanie to musi być trafne i oparte na dowodach naukowych, gdyż niepotrzebna, restrykcyjna dieta może prowadzić do niedoborów żywieniowych oraz obniżenia jakości życia dzieci i ich rodzin. Fundamentalne dla rozpoznania alergii na białka mleka krowiego jest potwierdzenie związku pomiędzy eliminacją BMK z diety a ustąpieniem objawów klinicznych oraz stwierdzenie zaostrenia objawów po powtórным wprowadzeniu BMK do diety. Dlatego kluczowa jest zarówno umiejętność rozpoznania zróżnicowanych objawów klinicznych alergii na białka mleka krowiego, jak i znajomość zasad wprowadzania diagnostycznej diety eliminacyjnej oraz bezpiecznego wykonania próby prowokacji BMK. Jest oczywiste, że szybkie rozpoznanie alergii na białka mleka krowiego nie tylko

umożliwia wdrożenie prawidłowego leczenia, lecz także chroni dziecko przed rozwojem reakcji zagrażających jego życiu [18].

3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Symptomatologia alergii pokarmowej u dzieci jest bardzo bogata i zróżnicowana. **Objawy kliniczne** mogą dotyczyć jednego narządu lub układu, zdecydowanie częściej obserwuje się jednak reakcję wielonarządową. U dzieci z alergią pokarmową dominuje postać skórna, mająca charakter różnych zmian alergicznych, w tym atopowego zapalenia skóry (AZS), nierzadko o ciężkim przebiegu. Oprócz objawów skórnych czy ze strony układu sercowo-naczyniowego również częste są dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak:

- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- ból brzucha,
- krwawienie z przewodu pokarmowego,
- alergiczne zapalenie jelita grubego,
- eozynofilowe zapalenie przelyku,
- enteropatia indukowana białkami pokarmowymi,
- czy niespecyficzne objawy jak kolka, ból brzucha, zaparcie [12].

W łagodnej i umiarkowanej alergii na białka mleka krowiego spotyka się często takie objawy jak regurgitacje, wymioty, biegunki, zaparcia, krew w stolcu czy niedokrwistość z niedoboru żelaza. W postaci ciężkiej alergii CMA częstymi objawami ze strony układu pokarmowego są: upośledzenie wzrastania w wyniku przewlekłej biegunki, regurgitacji i/lub wymiotów, niechęć do jedzenia, braku apetytu lub odmowa przyjmowania pokarmu, niedokrwistość z niedoboru żelaza wynikająca z utajonego lub jawnego krwawienia z przewodu pokarmowego, hipoalbuminemia czy potwierdzona w badaniu endoskopowym lub badaniu histopatologicznym enteropatia lub ciężkie zapalenie jelita grubego [18, 20, 32, 33, 122]. U chorych reagujących na alergen objawami ze strony układu oddechowego obserwuje się natomiast świst wydechowy (ang. *wheezing*), nawracające dolegliwości ze strony gardła, migdałków, krtani lub uszu, z możliwym powiększeniem regionalnych węzłów chłonnych. Występują także formy kliniczne rzadziej spotykane, np. okresowe zwyżki ciepłoty ciała, niedokrwistość z niedoboru żelaza, moczenie nocne, białkomocz, alergiczne zapalenie naczyń, hipertransaminazemia, dolegliwości stawowe, objawy neurologiczne (np. migrena) lub zaburzenia psychoemocjonalne [12, 121, 122].

Alergia pokarmowa występuje dość często u niemowląt i małych dzieci. Pierwsze objawy AP, zwłaszcza związanej z uczuleniem na **białka mleka krowiego**, obserwujemy nierzadko już w pierwszych 6 miesiącach życia dziecka. Obserwowane objawy sugerują, czy mamy do czynienia z postacią łagodną, umiarkowaną lub ciężką [30, Tabela 2]. Niemowlęta i dzieci z alergią na jeden alergen pokarmowy są bardziej narażone na uczulenie na inne pokarmy. Alergia **wielopokarmowa** (ang. *multiple food allergy*; MFA) rozwija się głównie u małych dzieci (do 3.–5. roku życia) z pierwotnie rozpoznaną alergią na białka mleka krowiego. Niemowlęta z alergią wielopokarmową mogą wykazywać objawy takie jak: okresowe wymioty, biegunka, drażliwość, ciężkie atopowe zapalenie skóry lub zahamowanie rozwoju w wyniku złego odżywiania. Niemowlęta te mają złożone wymagania żywieniowe i powinny być jak najwcześniej kierowane do specjalisty [15, 60]

Tabela 1. Manifestacje kliniczne alergii na pokarm [12]

Objawy	Mechanizmy IgE zależne	Mechanizmy IgE niezależne lub mieszane
miejscowe	<ul style="list-style-type: none"> · świąd podniebienia, warg · obrzęk warg, języka · obrzęk, przekrwienie, łzawienie oczu · obrzęk okołoczołowy 	-
skórne	<ul style="list-style-type: none"> · ostra pokrzywka · obrzęk naczynioworuchowy · wyprysk wielopokarmowy 	<ul style="list-style-type: none"> · pokrzywka · egzema
z przewodu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> · nudności · wymioty · ból brzucha · biegunka · zespół alergii jamy ustnej 	<ul style="list-style-type: none"> · krwawienie z przewodu pokarmowego · alergiczne zapalenie jelita grubego · eozynofilowe zapalenie przełyku · enteropatia indukowana białkami pokarmowymi · niespecyficzne objawy (kolka, ból brzucha, zaparcie)
z układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> · obrzęk, świąd błon śluzowych nosa · objawy krtaniowe · świsty, bezdech 	<ul style="list-style-type: none"> · zaburzenia karmienia, odmowa jedzenia, zahamowanie procesów wzrastania
uogólnione	<ul style="list-style-type: none"> · wstrząs anafilaktyczny 	-

W celu usystematyzowania i uproszczenia oceny stopnia ciężkości przebiegu choroby Vandenplas i wsp. zaproponowali klasyfikację CMA na podstawie prezentowanych objawów, wyróżniając postać **łagodną/umiarkowaną** i **ciężką** (Tabela 2). Bazując na powyższej klasyfikacji, opracowano algorytmy postępowania u dziecka z CMA (Rysunek 3), uwzględniając rodzaj mieszanki mlekozastępczej [21, 32].

Tabela 2. Postacie kliniczne: łagodna, umiarkowana i ciężka CMA [18, 20, 32, 33, 122]

Postać kliniczna CMA	Objawy	Jeden lub więcej z wymienionych objawów
łagodna umiarkowana	ze strony układu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> · częste regurgitacje, wymioty · biegunka, zaparcia (obecność lub brak zmian skórnych wokół odbytu) · krew w stolcu · niedokrwistość z niedoboru żelaza
	dermatologiczne (skórne)	<ul style="list-style-type: none"> · AZS · obrzęki warg lub powiek · pokrzywka niezwiązana z infekcją, lekami itp.
	z układu oddechowego (niezwiązane z infekcją)	<ul style="list-style-type: none"> · katar · kaszel
	ogólne	<ul style="list-style-type: none"> · długotrwały niepokój lub kolka jelitowa
ciężka	Objawy natychmiastowe po podaniu BMK	Anafilaksja/reakcje systemowe
	ze strony układu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> · upośledzenie wzrastania w wyniku przewlekłej biegunki, regurgitacji i/lub wymiotów · niechęć do jedzenia, braku apetytu lub odmowa przyjmowania pokarmu · niedokrwistość z niedoboru żelaza wynikająca z utajonego lub jawnego krwawienia z przewodu pokarmowego · hipalbuminemia · potwierdzona w badaniu endoskopowym lub badaniu histopatologicznym enteropatia lub ciężkie zapalenie jelita grubego

dermatologiczne (skórne)	<ul style="list-style-type: none"> · ciężka lub wysiękowa postać atopowego zapalenia skóry z hipoalbuminemią · upośledzenia wzrastania · zaburzenia przyrostu masy ciała
z układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> · ostry obrzęk krtani · świszczący oddech · obturacja oskrzeli
ogólne	<ul style="list-style-type: none"> · wstrząs anafilaktyczny · ciężka postać niedokrwistości (niedobór żelaza) · hipoalbuminemia

W wytycznych Milk Allergy in Primary Care (MAP) zawarto uaktualnione algorytmy postępowania diagnostycznego i leczniczego alergii na białka mleka krowiego u niemowląt. Nowe wytyczne iMAP zostały opracowane we współpracy między GP Infant Feeding Network (GPIFN) UK i zespołem MAP Guideline. Współpraca ta opierała się na wspólnych celach, jakimi były zachęcanie do karmienia piersią, promowanie odpowiedniego postępowania z niemowlętami z podejrzeniem alergii na mleko, unikanie opóźnionej lub przesadnej diagnozy oraz poprawa jakości życia rodzin i ich niemowląt. Motywacją do opracowania wytycznych MAP była zgłaszana opóźniona diagnoza alergii na mleko krowiego bez IgE - stan, który dotyka mniej niż 2% niemowląt w Wielkiej Brytanii. Objawy mogą być trudne do wykrycia, ponieważ mogą występować często u zdrowych dzieci. Jeśli jednak objawy te utrzymują się i są odporne na leczenie, należy zawsze wziąć pod uwagę alergię na mleko krowie [103, 123].

Charakter objawów klinicznych, ich natężenie i czas utrzymywania się zależą od:

- wieku pacjenta,
- mechanizmów immunologicznych odpowiedzialnych za wystąpienie objawów (IgE zależne, IgE niezależne, reakcje krzyżowe),
- ilości spożytego antygeny,
- sposobu przygotowania pokarmu (np. surowy vs. gotowany; u pacjentów z objawami ciężkiej alergii po kontakcie z surowymi owocami niepożądana reakcja mija, gdy owoce są poddane działaniu wysokiej temperatury),
- stopnia uwrażliwienia (sensytyzacji) podczas procesów trawienia oraz szybkości wchłaniania (np. spożycie alergenu na czczo vs. w trakcie wykonywania intensywnych ćwiczeń - tzw. anafilaksja powysiłkowa występuje tylko wtedy, gdy pacjent wykonuje ćwiczenia fizyczne w ciągu 2-4 godz. po spożyciu uczulającego pokarmu, często pszenicy, selera lub skorupiaków; brak wysiłku eliminuje ryzyko ciężkich reakcji),
- współistnienia innych chorób alergicznych, a szczególnie ciężkiej astmy oskrzelowej (przebieg kliniczny jest znacznie cięższy i obarczony większym ryzykiem konieczności hospitalizacji) [12].

Pod względem czasu wystąpienia reakcji alergicznych po ekspozycji na pokarm można je podzielić na: reakcje natychmiastowe, opóźnione i późne. Natychmiastowe reakcje alergiczne wyzwolone pokarmem zachodzą w kilka minut do ok. 4-6 godzin od jego spożycia i są zazwyczaj reakcjami IgE-zależnymi. Do przykładów klinicznych należą: wstrząs anafilaktyczny, anafilaksja przewodu pokarmowego, pokrzywka, obrzęk Quinckego, reakcje krzyżowe czy zespół alergiczny błony śluzowej jamy ustnej (ang. *oral allergy syndrome*, OAS). Anafilaksja jest ciężką, zagrażającą życiu systemową reakcją nadwrażliwości i to właśnie pokarmy, głównie białko mleka krowiego i jaja kurze, są najczęstszą jej przyczyną u dzieci. Reakcje nadwrażliwości pokarmowej opóźnione lub późne pojawiają się w ciągu kilku do kilkunastu godzin od spożycia pokarmu i należą do immunologicznych reakcji IgE-niezależnych [18, 122].

Częstym objawem klinicznym alergii pokarmowej u niemowląt i dzieci jest wyprysk atopowy. Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawrotową, zapalną chorobą skóry, dotyczącą naskórka i skóry właściwej, która cechuje się silnym świądem, typowym umiejscowieniem i charakterystyczną morfologią zmian, współistniejącą z innymi

chorobami atopowymi u chorego lub jego rodziny [105]. Nadwrażliwość pokarmowa odgrywa dużą rolę w powstawaniu zmian skórnych zwłaszcza u małych dzieci do 3. roku życia [106], [108]. Może wystąpić u niemowląt karmionych naturalnie, sztucznie, a także po wprowadzeniu pokarmów uzupełniających do diety [107]. Wyprysk atopowy jest jednym z najczęstszych klinicznych objawów uczulenia na białka mleka krowiego. Występuje u 45-56% uczulonych na ten składnik pożywienia [108]. Atopowe zapalenie skóry może mieć różny stopień ciężkości. Aby w ujednolicony, obiektywny sposób ocenić ciężkość atopowego zapalenia skóry powstał wskaźnik SCORAD (załącznik 14.2), [109]. W skali SCORAD każdy z ocenianych aspektów ma przypisaną literę, odpowiednio:

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

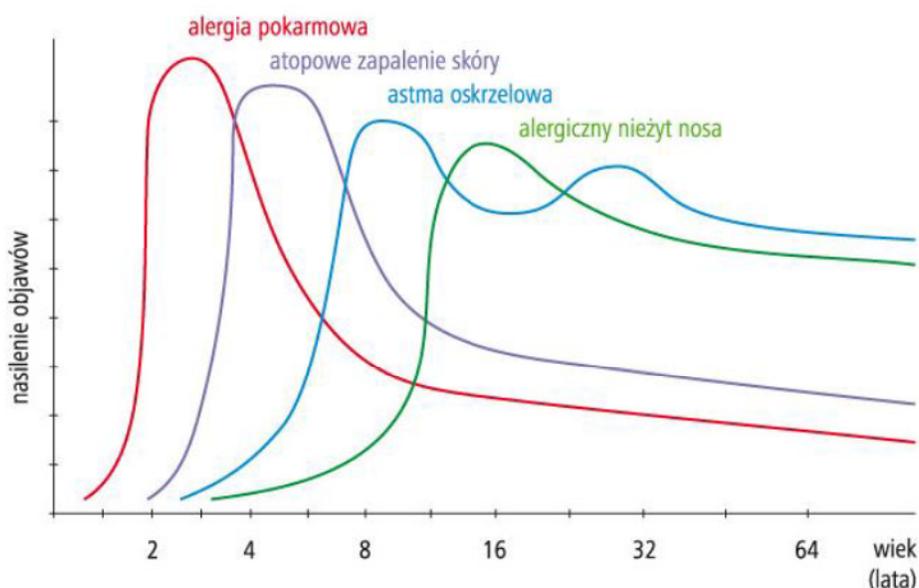
Całkowity rezultat wyników SCORAD przedstawia się jako równanie – $A/5 + 7B/2 + C$, co pozwala obliczyć ostateczny stopień ciężkości AZS [110].

Najczęstszym i najłagodniejszym rodzajem reakcji klinicznej IgE-niezależnej dotyczącej układu pokarmowego jest zapalenie prostnicy i odbytnicy wywołane przez pokarm (ang. *food protein induced proctocolitis*, FPIP). Najczęściej alergenem jest białko mleka krowiego, rzadziej produkty sojowe. Ten problem kliniczny dotyczy głównie niemowląt w pierwszych miesiącach życia, a jedyną zauważalną nieprawidłowością są stolce oddawane z domieszką śluzu i/lub krwi oraz zaczerwienienie skóry w okolicy odbytu. Nie występują objawy ogólnoustrojowe, takie jak wymioty, biegunka, zahamowanie przyrostu masy ciała [122].

Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm (ang. *food protein induced enterocolitis syndrome*, FPIES) może wystąpić w każdym wieku, zazwyczaj jednak objawy pojawiają się również u dzieci w pierwszych miesiącach życia. Do typowych symptomów FPIES należą: rozdrażnienie, nawracające wymioty po karmieniu (1-3 h), obfite pocenie się podczas lub bezpośrednio po posiłku i przedłużająca się biegunka. Częstymi objawami są wzdęcia brzucha, stolce z domieszką krwi lub obfite krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zahamowanie przyrostu masy ciała dziecka. [127].

Konsekwencją nierozpoznanych i niewłaściwie leczonych obu wyżej opisanych zespołów chorobowych jest enteropatia wywołana przez pokarm (ang. *food protein induced enteropathy*, FPIE). Przewlekająca się biegunka, słaby apetyt, częste wymioty, wzdęcia, niedokrwistość prowadzą do zaburzeń przyrostu masy ciała. Objawy laboratoryjne – takie jak niedokrwistość, hipoproteinemia, hipokalcemia i inne – tworzą w całości obraz kliniczny dziecka z przewlekłym zespołem zaburzeń trawienia i wchłaniania. Alergiczne eozynofilowe zapalenie przełyku przejawia się jako utrzymujące się przewlekłe objawy refluksu żołądkowo-przełykowego (nudności, wymioty z domieszką krwi), dysfagia, bóle w nadbrzuszu. Alergiczne eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit może być istotną przyczyną zaburzeń przyrostu masy ciała i wzrostu. Do typowych objawów tej choroby u starszych dzieci należą: ból brzucha, wymioty z domieszką krwi, krew w stolcu i zespół utraty jelitowej białka. Obie choroby występują od wczesnego dzieciństwa do wieku młodzieńczego. Istotą schorzenia jest naciek eozynofilowy różnych warstw ściany przełyku, żołądka i jelit. Głębokość tego nacieku (błona śluzowa, podśluzowa, surowicówka) koreluje ze stopniem ciężkości choroby. Podłoże patogenetyczne choroby ma charakter mieszany i uczestniczą w nim zarówno mechanizmy IgE-niezależne, jak i komórkowe (limfocyty T) [127].

Jedną z cech alergii jest zmienność jej obrazu klinicznego wraz z wiekiem chorego. Do ujawnienia się alergii dochodzi zazwyczaj już we wczesnym dzieciństwie. Początkiem marszu alergicznego mogą być objawy alergii na pokarmy, pojawiające się nawet już w pierwszych miesiącach życia dziecka. U niemowlęcia alergia pokarmowa najczęściej przejawia się jako alergia pokarmowa na białka mleka krowiego, następnie jako wyprysk atopowy, a u starszych dzieci jako astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa (Rysunek 2). Naukowcy nazywają to zjawisko „marszem alergicznym”, naturalnym następowaniu po sobie objawów czyli najprościej przechodzeniem jednej alergii w drugą. Na początku to komórki zapalne przewodu pokarmowego niemowlęcia pełnią najważniejszą rolę w kontaktowaniu się z alergenami, natomiast u starszych dzieci rolę tę przejmują układ oddechowy. Wszystkie kolejne etapy „marszu alergicznego” (AZS, astma, nieżyt nosa) zaczynają się od alergii pokarmowej, zaś w rozwoju alergii na pokarmy istotną rolę odgrywa skład mikroflory jelitowej. Zgodnie z wynikami licznych badań prawidłowa kolonizacja bakteryjna jelita jest kluczowa dla zachowania homeostazy całego organizmu [122, 139, 140].



Rysunek 2. Zjawisko „marszu alergicznego” [139].

Prof. Piotr Albrecht, kierownik Kliniki Gastroenterologii i Żywienia Dzieci z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, podkreśla, że teraz dzieci diagnozowane są wcześniej, jednak źle leczona lub nieleczona alergia pokarmowa, zwłaszcza na białko mleka krowiego, w pierwszym, drugim roku życia u części pacjentów rzutuje na szybszy rozwój innych postaci alergii. Pojawiają się potem nie tylko objawy skórne, ale także dotyczące dróg oddechowych, nawet jeśli właściwe objawy alergii pokarmowej ustąpiły i dziecko może już tolerować wcześniej alergizujące białko. Coraz częściej wskazuje się również na „odwrócony marsz alergiczny”, od alergicznego nieżyty nosa, przez astmę, do AZS w wieku dorosłym [22, 35].

Objawy kliniczne alergii pokarmowej są niespecyficzne. Spożycie tego samego pokarmu przez różnych chorych może wywołać odmienne objawy kliniczne a w wieku rozwojowym obraz kliniczny może się zmieniać. Znajomość charakterystycznych objawów alergii pokarmowej, w tym CMA, występujących zarówno w mechanizmie natychmiastowym jak i opóźnionym, jest niezwykle istotna, ponieważ badania alergologiczne (testy skórne, oznaczanie swoistych IgE) są jedynie badaniami pomocniczymi. Prawidłowa diagnoza może stanowić wyzwanie, szczególnie u pacjentów z ujemnymi wynikami testu IgE, ale ma kluczowe znaczenie dla odpowiedniego postępowania [13, 21].

Przebieg naturalny, powikłania

Alergia na jeden alergen pokarmowy stanowi czynnik ryzyka rozwoju uczulenia na inne alergeny pokarmowe, również wziewne, w późniejszym okresie życia. Stwierdzono ponadto, że AP jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy. Zwykle im później w ciągu życia wystąpią objawy alergii pokarmowej, tym mniejsza jest szansa na ich wygaśnięcie. Większość przypadków alergii pokarmowej na mleko, jaja kurze, soję i pszenicę ustępuje z wiekiem. W przeciwieństwie do tej grupy pokarmów, alergia pokarmowa wywołana alergenami o budowie konformacyjnej (orzechy, orzeszki ziemne, ryby, owoce morza, niektóre owoce i warzywa) nie wykazuje tendencji do ustępowania. Początkowe wysokie stężenie IgE w surowicy stanowi niepomyślny czynnik prognostyczny co do ustąpienia alergii pokarmowej. Obniżenie tego stężenia wiąże się z nabyciem tolerancji na określony składnik pokarmowy. Ze względu na możliwość uzyskania tolerancji na określone pokarmy w uzasadnionych sytuacjach klinicznych wskazane jest systematyczne prowadzenie w odpowiednich odstępach czasu prób prowokacyjnych. Czas reekspozycji oraz szczegółowe dawkowanie ustala się indywidualnie w zależności od rodzaju uczulającego pokarmu, przebiegu dotychczasowych reakcji, jak i wieku chorego [28, 36].

Odżywianie w pierwszych miesiącach życia ma znaczący wpływ na rozwój i skład mikroflory jelitowej. Badania pokazują, że niemowlęta z alergią pokarmową, w tym niemowlęta z alergią na białko mleka krowiego i alergię wielopokarmową, mają zaburzoną równowagę w profilu mikroflory jelitowej. Nieprawidłowy skład i różnorodność mikroflory jelitowej we wczesnym okresie życia zakłóca rozwój układu odpornościowego, który jest związany z chorobami alergicznymi, w tym z alergiami pokarmowymi, takimi jak CMA, wielopokarmowe czy atopowe zapalenie skóry [37, 38, 39, 40, 41].

Karmienie piersią i poród naturalny korzystnie wpływają na mikrobiom jelitowy niemowląt oraz rozwój układu odpornościowego, co przekłada się na stan zdrowia dziecka. Mleko matki zawiera liczne składniki pozytywnie wpływające na rozwój dziecka. Natomiast jeżeli weźmiemy pod uwagę te, które mają największy wpływ na rozwój mikrobioty, to są to dwie grupy składników: prebiotyczne oligosacharydy (GOS, FOS) oraz probiotyczne bakterie. Prebiotyczne oligosacharydy nie są trawione w jelicie cienkim i w niezmienionej postaci dostają się do jelita grubego, gdzie stanowią pożywkę dla bakterii, głównie bifidobakterii. Wzorcowy mikrobiom niemowląt karmionych piersią charakteryzuje dominację bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, co związane jest przede wszystkim z obecnością oligosacharydów w mleku kobiecym. W mleku kobiecym mamy więc prebiotyki, probiotyki i postbiotyki modulujące mikrobiom dziecka. Najwięcej badań związanych z wpływem na tworzenie mikrobiomu, co przekłada się na aktywację układu odpornościowego, mają oligosacharydy prebiotyczne, a szczególnie mieszanina krótkołańcuchowych galaktooligosacharydów (GOS) i długołańcuchowych fruktooligosacharydów (FOS). Wykazano, że dodanie GOS i FOS do mieszanek indukuje zmianę profilu mikrobiotycznego niemowląt żywionych mieszankami w kierunku profilu obserwowanego u dzieci karmionych piersią, czyli zwiększa liczbę bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Klinicznie suplementacja diety prebiotyków GOS i FOS wspomaga funkcjonowanie odporności i zmniejsza ryzyko infekcji, alergii, głównie atopowego zapalenia skóry, pokrzywki, świstów. Podobny efekt mają mieszanki synbiotyczne [42].

Alergia na białko mleka krowiego to jednostka chorobowa, która ma różnorodną manifestację kliniczną. Jedną trzecią atopowego zapalenia skóry jest spowodowana alergią na białko mleka krowiego i w tych przypadkach istotną jest nie tylko pielęgnacja skóry (emolientami). Odpowiednia dieta jest w stanie pomóc, spowodować szybkie ustąpienie objawów. Dr hab. Andrea Horvath, przewodnicząca Sekcji Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, zwraca uwagę, że większość małych pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi objawami alergii nabywa odporność w 1. lub 2. roku życia, jednak są też pacjenci wymagający długofalowej opieki i u części z nich pojawiają się nowe objawy ze strony układu oddechowego, czy objawy skórne.

Dzieci z alergią na wiele składników pokarmowych powinny być pod opieką specjalisty, bo u nich najczęściej występuje ryzyko zaburzeń rozwoju, niepowodzeń leczenia [22].

Badanie przeprowadzone przez Vieira [44] wykazało, że u niemowląt z alergią na białko mleka krowiego mogą występować objawy spowolnionego wzrostu oraz niedożywienia. Niedobory żywieniowe przypisywano stosowaniu nieodpowiednich diet eliminacyjnych, w których wykluczano mleko krowie, jednak nie kompensowano odpowiednio obniżenia kaloryczności oraz braku witamin czy makroskładników takich jak białka, tłuszcze i węglowodanu oraz pozostałych składników mineralnych w diecie, wynikających z wykluczenia z niej mleka krowiego. Nieodpowiedni dobór składników odżywczych może prowadzić do długoterminowych problemów ze wzrastaniem? [45]. **Modyfikacja mikrobioty poprzez podawanie probiotyków, prebiotyków lub synbiotyków (probiotyków i prebiotyków stosowanych łącznie) może mieć znaczenie w leczeniu i zapobieganiu alergii** [23, 24]. Badania pokazujące, że prebiotyki i probiotyki lub ich kombinacje (synbiotyki) mogą pozytywnie modulować skład mikroflory jelitowej. Badania kliniczne u zdrowych niemowląt i niemowląt z CMA wykazały, że AAF z dodatkiem synbiotyków był hipoałergiczny, dobrze tolerowany i wspierał prawidłowy wzrost niemowląt [39, 43].

Rokowanie

Według opinii Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) choroby alergiczne zalicza się do grupy chorób cywilizacyjnych, a na liście stwarzanych zagrożeń alergii zostały sklasyfikowane na czwartej pozycji po nowotworach, chorobach układu krążenia i AIDS [46]. Rokowanie w tej jednostce chorobowej jest jednak korzystne. Wielu pacjentów nabywa wraz z wiekiem tolerancję, szczególnie w przypadkach alergii IgE niezależnej. Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi, kierownik Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w latach 2015-2018, zwraca jednak uwagę na to, że w ostatnich latach nabywanie immunotolerancji na mleko przesunęło się w czasie, czego dowodzą badania. Obecnie 75% dzieci nabywa tolerancji na mleko, ale nie w wieku 5., a 16 lat. U dzieci z alergią pokarmową IgE-niezależną proces ten przebiega szybciej i dotyczy większego odsetka leczonych niż wśród dzieci z alergią pokarmową IgE-zależną. Prof. Bartuzi zaznacza, że granica nabywania tolerancji zaczęła się przesuwać, a może też jej nigdy nie być [12, 22, 33, 47].

Profilaktyka chorób alergicznych

Towarzystwa naukowe zgodnie zalecają wyłączne karmienie piersią przez 6 miesięcy (co najmniej 4 miesiące) oraz kontynuację karmienia piersią w czasie wprowadzania produktów uzupełniających przez co najmniej rok. Wprowadzanie produktów uzupełniających powinno nastąpić po ukończeniu przez dziecko 17 tygodnia życia, ale nie później niż w 26 tygodniu życia [122].

WHO i UNICEF zalecają:

- wczesne rozpoczęcie karmienia piersią w ciągu 1 godziny od urodzenia,
- wyłączne karmienie piersią przez pierwsze 6 miesięcy życia,
- wprowadzenie odpowiednich pod względem żywieniowym i bezpiecznych pokarmów uzupełniających (stałych) w wieku 6 miesięcy wraz z kontynuowaniem karmienia piersią do 2 roku życia lub później [119].

Wprowadzanie produktów uzupełniających powinno nastąpić po ukończeniu przez dziecko 17 tygodnia życia, ale nie później niż w 26 tygodniu życia. Nie zaleca się stosowania diety eliminacyjnej przez ciężarne w celu profilaktyki uczulenia wewnątrzmacicznego płodu i nienarodzonego jeszcze dziecka [102]. Obecnie wiadomo, że karmienie naturalne jest najlepszym sposobem karmienia dziecka, niezależnie od tego czy należy do grupy ryzyka rozwoju alergii, czy też nie. Nie należy wprowadzać żadnych ograniczeń dietetycznych u matki celem prewencji alergii u dziecka. Z obserwacji klinicznych wynika, że matki karmiące piersią obawiają się alergenów pokarmowych w swojej

diecie, kierując się dobrem ich dziecka i często eliminują alergizujące pokarmy ze swojej diety. Jednakże wykazano, że dieta eliminacyjna u matki może skutkować niedostateczną indukcją tolerancji na alergeny pokarmowe [120].

W przypadku dzieci z rodzin obciążonych ryzykiem alergii (tzn. z chorobą atopową potwierdzoną u jednego lub obojga rodziców i/lub rodzeństwa), które nie mogą być karmione wyłącznie piersią, można rozważyć podawanie preparatów o potwierdzonej obniżonej alergenności [12]. Profilaktyka pierwotna skierowana jest do populacji osób zdrowych (w okresie pre- i/lub postnatalnym), a jej celem jest zapobieganie wystąpienia choroby alergicznej. Profilaktyka wtórna adresowana jest do chorych i zmierza do zahamowania procesu chorobowego w momencie pojawienia się pierwszych objawów alergii (alergia pokarmowa, AZS) [46].

W 2016 r. zostały opublikowane rekomendacje Światowej Organizacji Alergii sugerujące suplementację prebiotykami niemowląt karmionych sztucznie w celu prewencji pierwotnej alergii. Metaanaliza badań z randomizacją wykazała, że prebiotyki, w porównaniu z placebo zmniejszają ryzyko astmy oraz alergii na pokarm [24, 97]. W 2017 r. Światowa Organizacja Alergii (World Allergy Organization, WAO) wraz ze Światową Organizacją Gastroenterologii wydała zalecenia z wytycznych dotyczące stosowania probiotyków i prebiotyków, m.in. w chorobach alergicznych. WAO sugeruje podawanie probiotyków w celu prewencji pierwotnej w rodzinach ryzyka (obciążenie rodzinne alergią) w okresie prenatalnym (u kobiet w ciąży) i postnatalnym (u matek karmiących i niemowląt) [46, 104]. W 2020 roku Grupa Ekspertów w dziedzinach pediatrii, gastroenterologii, alergologii, immunologii i mikrobiologii wydała stanowisko dotyczące stosowania probiotyków, prebiotyków i synbiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych. Stwierdzono, m.in. że:

- poddane ocenie probiotyki podawane prewencyjnie w grupie ryzyka rozwoju alergii mogą modulować skład i aktywność funkcjonalną mikrobioty jelitowej,
- niektóre szczepy probiotyczne wykazują efekt immunomodulacyjny (m.in. uszczelnianie bariery śluzówkowej czy stymulacja mechanizmów regulatorowych),
- dowody na skuteczność probiotyków w leczeniu alergii na białka mleka krowiego (ABMK) są ograniczone,
- oceniane prebiotyki mogą korzystnie wpływać na skład i aktywność mikrobioty jelitowej w grupach ryzyka rozwoju alergii,
- prebiotyki potencjalnie mogą wywierać efekt immunomodulacyjny, ale dotychczasowe dane są zbyt skąpe, by można było formułować wnioski dotyczące wpływu badanych prebiotyków na parametry immunologiczne,
- brak jest pewnych dowodów na korzystny efekt doustnej suplementacji prebiotykami u niemowląt w prewencji chorób alergicznych,
- poddane ocenie synbiotyki podawane w zapobieganiu chorobom alergicznym mogą korzystnie wpływać na skład i aktywność mikrobioty jelitowej, szczególnie w grupie dzieci urodzonych przez cięcie cesarskie i leczonych antybiotykami,
- badane synbiotyki mogą również modulować skład mikrobioty u niemowląt leczonych z powodu alergii [136].

Grupa Ekspertów uważa, że:

- koncepcja zastosowania probiotyków, prebiotyków lub synbiotyków jest obiecującym, nowoczesnym podejściem zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu chorób alergicznych,

- każdy probiotyk, prebiotyk oraz synbiotyk powinien być oceniany oddzielnie – zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania,
- aktualnie nie ma podstaw naukowych do rekomendowania za lub przeciw stosowania probiotyków, prebiotyków ani synbiotyków w profilaktyce lub leczeniu chorób alergicznych,
- jeżeli mimo braku jednoznacznych wytycznych lekarz lub opiekunowie dziecka planują zastosowanie probiotyku, prebiotyku lub synbiotyku, powinni wybrać preparat o udokumentowanym działaniu przynajmniej w 1 wiarygodnym metodologicznie badaniu z randomizacją dotyczącym zapobiegania chorobom alergicznym lub ich leczenia,
- uzasadnione wydaje się stosowanie takiej dawki oraz sposobu i czasu podawania, które w wiarygodnym badaniu przeprowadzonym z określonym szczepem probiotycznym, prebiotykiem lub synbiotykiem wykazały korzystny efekt,
- nie należy stosować probiotyków, prebiotyków ani synbiotyków, których skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały potwierdzone wynikami wiarygodnych badań z randomizacją [136].

Zdecydowana większość mieszanek dla niemowląt ma w składzie prebiotyki. Oprócz prebiotycznych oligosacharydów mieszanki mleczne wzbogacane są w bakterie probiotyczne. W przypadku probiotyków dobór szczepów dodawanych do mleka jest bardzo ważny. Optymalne są szczepy pochodzące z mleka kobiecego i z jelit niemowląt karmionych mlekiem kobiecym. Takim dobrym kandydatem wydają się szczepy z gatunku *Bifidobacterium breve* - jest to najczęściej izolowany gatunek z mleka kobiecego i dominuje u dzieci karmionych piersią. Mieszanki wzbogacone w prebiotyczne oligosacharydy i żywe bakterie probiotyczne nazywamy mieszankami synbiotycznymi [42].

3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania alergii pokarmowej jest zróżnicowana w różnych krajach i społeczeństwach. Różnice te są uwarunkowane m.in. wiekiem oraz nawykami żywieniowymi badanej populacji, odrębnościami kulturowymi lub etnicznymi, a także nieścisłościami w klasyfikacji objawów związanych ze spożyciem pokarmu, stopniem rozwoju ekonomicznego danego kraju, a przede wszystkim rodzajem zastosowanej metody badawczej. Wśród chorób alergicznych, które według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczą aż 30-40% całej populacji świata, szczególną pozycję zajmuje alergia pokarmowa (AP), która jest szeroko rozpowszechnionym, a w dodatku narastającym schorzeniem, szczególnie w populacji wieku rozwojowego. Szacuje się, że alergia pokarmowa w grupie najmłodszych dzieci występuje z częstością około 6-8%; odsetek ten jest mniejszy wśród młodzieży (około 3-4%) oraz dorosłych (około 1-3%). Stanowi ona równocześnie najczęstszy czynnik przyczynowy reakcji anafilaktycznych u dzieci, których częstość w ciągu ostatnich 10 lat wzrosła 7-krotnie [16, 28, 122].

Alergia na pokarmy rozwija się przede wszystkim u dzieci najmłodszych, także z rodzin nieobciążonych ryzykiem wystąpienia alergii, co wynika z niedojrzałości immunologicznej, niedojrzałości procesów trawienia i nieszczelności barier śluzówkowych przewodu pokarmowego i wiąże się z ułatwionym wchłanianiem alergenów do organizmu. Do rozwoju alergii w tej grupie pacjentów przyczyniają się również infekcje RSV, przewlekły nieżyt nosa, ekspozycja na dym tytoniowy w czasie ciąży i karmienia piersią, refluks żołądkowo-przełykowy oraz czynniki upośledzające integralność barier jelitowych we wczesnym okresie niemowlęcym (np. infekcje, zwłaszcza przewodu pokarmowego, antybiotykoterapia). Obecnie uważa się, że co trzecie dziecko w Europie jest narażone na wystąpienie alergii pokarmowej [48].

Prof. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, konsultant krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej wskazuje, że co dziesiąte dziecko w Polsce ma alergię pokarmową. Najsilniejszym alergenem serwatki jest β -laktoglobulina i aż 13-76% chorych prezentuje objawy na ten alergen. Kolejnym alergenem jest α -laktoglobulina, procent uczulonych na to białko pacjentów waha się od 0 do 80% [21, 22].

Według wyników aktualnych badań kohortowych, alergia na białka mleka krowiego u większości dzieci pojawia się w 1. półroczu życia, zwykle w ciągu pierwszych 2 miesięcy po wprowadzeniu do diety BMK. Rzadko rozpoczyna się po 1. r.ż., chociaż jest to możliwe. Objawy alergii zazwyczaj ustępują wraz z wiekiem, jednak okazuje się, że czas nabywania tolerancji immunologicznej na alergeny białka mleka krowiego jest dłuższy, niż pierwotnie przypuszczano. W populacji dziecięcej najpowszechniejsza jest alergia na białko mleka krowiego (CMA), której częstość szacuje się na 2-3% w pierwszym roku życia oraz <1% u dzieci powyżej 6 roku życia. W europejskim wieloośrodkowym badaniu EuroPrevall z zastosowaniem metody podwójnie zaślepionej próby kontrolowanej placebo częstość CMA u dzieci do 2 r.ż. wynosiła 0,54%. Jak wynika z badania częstość występowania alergii pokarmowej w populacji polskiej wśród dzieci w wieku 1-3 lat wynosi 2,8%, a częstość występowania nadwrażliwości pokarmowej u dzieci w wieku niemowlęcym wynosi 4,5%. Głównymi alergenami pokarmowymi powiązаныmi przyczynowo z nadwrażliwością pokarmową u polskich dzieci są: alergeny białek mleka krowiego alergeny białek jaja kurzego, owoców cytrusowych i orzeszków ziemnych. Dane z piśmiennictwa wskazują na nabywanie tolerancji na alergen białka mleka krowiego w zdecydowanej większości przypadków przypada na koniec 5. roku życia. Należy wyraźnie podkreślić, że IgE zależna alergia na białka mleka krowiego stwarza zagrożenie anafilaksją u każdego chorego dziecka, bez względu na poziom swoistych dla BMK IgE w surowicy [18, 122]. W poniższej tabeli zebrano odnalezione dane literaturowe dotyczące odsetek niemowląt i dzieci, u których odnotowano wystąpienie alergii na białko mleka krowiego.

Tabela 3. Dane literaturowe dotyczące odsetka niemowląt i dzieci, u których odnotowano wystąpienie alergii na białko mleka krowiego

Źródło	Odsetek wystąpienia alergii na BMK - niemowlęta i dzieci
Furmaga-Jabłońska 2019 [48]	2-7,5% niemowlęta i dzieci
Czerwionka-Szaflarska 2019 [22]	3-4% niemowlęta i dzieci
Buczyłko 2018 [17]	2-3% niemowlęta
Marko 2018 [13]	0,5-6% niemowlęta
Kaczmarski 2017 [60]	2-3% niemowlęta i dzieci
Błażowski 2017 [18]	2-5% niemowlęta i dzieci
Ukleja-Sokołowska 2015 [113]	2-3% niemowlęta
Krauze 2015 [21]	1,9-3,2% niemowlęta
Marek 2013 [16]	6-8% niemowlęta i dzieci
Wąsowska-Królikowska 2013 [28]	6-8% niemowlęta i dzieci

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na rozbieżności w częstości występowania alergii na białka mleka krowiego (0,5%-8%). **Najbardziej zbliżone do obserwacji klinicznych są dane wskazujące, iż częstość alergii na białka mleka krowiego w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym wynosi około 2,0%-3,0%** [33, 60, 113].

Gupta i wsp. [61] przeprowadzili w latach 2009-2010 badanie przekrojowe wśród 38 480 rodzin amerykańskich. Z badania tego wynika, że **alergia pokarmowa** występowała u 8,0% dzieci w wieku 0-18 lat (dla dzieci w wieku 0-2. lat odsetek ten wyniósł **6,3%**), **z czego 30,4% wykazywało objawy alergii wielopokarmowej**, a zatem częstość występowania MFA u dzieci i młodzieży oceniono na 2,4%. Badanie wykazało, że u **31,2% dzieci z alergią na białka mleka krowiego przebieg kliniczny alergii był ciężki**. Oznacza to, że liczebność subpopulacji pacjentów z ciężką alergią na białka mleka krowiego (wykluczając pacjentów, u których oprócz CMA występuje również MFA) oscyluje w granicach ok. 1,2 tys. osób. Kaczmarski zaś sugeruje, na podstawie badań opartych na opinii rodziców, że objawy

sugerujące niepożądaną reakcję na różne białka pokarmowe występują u około 5,0%-16,0% dzieci w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym (do 3. r.ż.) [60]. Odsetek dzieci z **alergią na inne pokarmy** wśród dzieci z alergią na białko mleka krowiego ocenia się na **57%** [33], zaś odsetek z **alergią pokarmową** u dzieci, u których **stosowanie hydrolizatów nie przynosi efektów klinicznych i wskazana jest dieta oparta na aminokwasach** ocenia się na **10%** [60, 113].

Badania epidemiologiczne szacujące częstość jej występowania alergii pokarmowej wśród populacji dziecięcej są nieliczne. Latcham i wsp. oceniają, że nadwrażliwość na kilka alergenów pokarmowych – *multiple food allergy* – występuje u około 3-8% dzieci do 3. roku życia. Sicherer i wsp. w badaniach prospektywnych potwierdzają, że około 2,5% niemowląt demonstruje objawy alergii na białka mleka krowiego w pierwszym roku życia, a i około 35% z nich rozwijają się dodatkowo objawy nadwrażliwości na inne spożywane produkty pokarmowe [20, 128].

Szacuje się, że odsetek niemowląt i dzieci z objawami alergii pokarmowej wynosi 6-8%, częstość alergii na białka mleka krowiego, potwierdzona oceną immunologiczną i próbami eliminacyjnymi, wynosi 2-3% a nadwrażliwość na kilka alergenów pokarmowych występuje u około 3-8% dzieci.

Jakość życia

Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQL) jest ważnym wskaźnikiem u pacjentów z chorobami przewlekłymi, takimi jak alergią pokarmową. Diagnostyka AP jest trudna a wprowadzenie diety eliminacyjnej z jednej strony wiąże się z obniżeniem jakości życia, przynajmniej początkowo, przede wszystkim dla rodziców dziecka odpowiedzialnych za jej wprowadzenie, a z drugiej strony z trudnościami w jej przestrzeganiu. Strach związany z alergią pokarmową skutkuje ograniczeniami w codziennych kontaktach i zmianami stylu życia. Na jakość życia opiekunów niekorzystnie wpływają ograniczenia w życiu rodzinnym i towarzyskim, więcej czasu potrzebnego na przygotowanie posiłku oraz stres związany z obawami o zdrowie dziecka [130, 131].

LeBovidge i wsp. w swojej pracy ocenili niekorzystny wpływ choroby na stan emocjonalny rodziców dzieci z alergią pokarmową (wzrost poziomu stresu i lęku), a także na ograniczenia i zmiany w codziennej aktywności rodziny. Z badania, wynika, że skutki społeczne alergii pokarmowej przejawiają się znacznym obniżeniem poziomu jakości życia chorych i ich rodzin, rozpatrywanej pod różnym kątem (stanu psycho-emocjonalnego, rozwoju fizycznego czy kontaktów społecznych). Znaczące utrudnienia w przygotowywaniu posiłków, wpływ na kontakty towarzyskie rodziny, wysoki poziom stresu, absencja w pracy to tylko nieliczne niekorzystne zjawiska wpływające na jakość życia chorych i ich rodzin [50, 51].

Obserwowany w ostatnich latach wzrost liczby zachorowań o podłożu alergicznym wzbudza uzasadniony niepokój. Częstość występowania chorób alergicznych pozwala zakwalifikować alergię do grupy chorób społecznych, czyli uznanych za tak powszechne, że przestają być zjawiskiem wyłącznie medycznym. Choroba ta staje się problemem społecznym wymagającym rozwiązania, a do zmagania się z jej konsekwencjami powinien być przygotowany ogół społeczeństwa, w szczególności zaś lekarze pierwszego kontaktu, nauczyciele i rodzice. Wielu chorych cierpi także z powodu schorzeń współistniejących, co dodatkowo obniża ich jakość życia, a także zwiększa koszty społeczne [20, 50].

Wiedzę na temat wieloaspektowego wpływu zachorowań o podłożu alergicznym na człowieka, jego życie i kontakty społeczne, przynoszą badania nad jakością życia chorych i ich rodzin. Wspólna dla chorób alergicznych uciążliwość i przewlekłość objawów, powoduje znaczne koszty społeczne i ekonomiczne [tj. koszty bezpośrednie (hospitalizacje, pomoc doraźna, pomoc ambulatoryjna, usługa lekarska, opieka pielęgnarska, leki), koszty pośrednie (absencja w pracy, absencja w przedszkolu/żłobku, świadczenia rentowe i zwolnienia lekarskie, przedwczesna umieralność), koszty niewymierne (cierpienie chorego, wpływ chorego na rodzinę, zmniejszona konsumpcja dóbr kultury, zmniejszona aktywność gospodarcza)], które w znacznym stopniu wpływają na jakość życia chorych i ich rodzin.

Nieliczne badania światowe (USA, Szwecja), prowadzone pod tym kątem nad alergią pokarmową, dotyczyły głównie niewymiernych kosztów społecznych tej choroby, czyli wpływu na jakość życia chorego dziecka i jego rodziny. Wyniki badań wskazują na wiele niekorzystnych zjawisk, dotyczących zarówno chorego dziecka, jak i jego rodziny [50].

Grupa badaczy brytyjskich, Miles i wsp. [52], którzy uczestniczyli w realizacji projektu EuroPrevall, w swoim badaniu skupiła się nad kosztami związanymi z alergią pokarmową, które ponosi społeczeństwo. Zależności między alergią pokarmową, jakością życia pacjentów i kosztami generowanymi przez tę chorobę (pośrednimi, bezpośrednimi i niewymiernymi), a także powiązania z różnymi sektorami działalności społeczeństwa, autorzy ujęli w schemat. Występuje w nim 6 kategorii „interesariuszy” (*stakeholders*), podlegających wpływowi kosztów związanych z alergią pokarmową: przemysł spożywczy (w tym: producenci pierwotni, przetwórcy, dystrybutorzy, firmy gastronomiczne i restauracje), służby medyczne (szpitale wszystkich stopni referencyjności, specjalistyczne poradnie alergologiczne, podstawowa opieka zdrowotna, opieka społeczna i środowiskowa, laboratoria), pracodawcy, konsumenci (z alergią pokarmową, nietolerancją pokarmową i pozostali), opiekunowie i instytucje opiekuńcze (rodzice, rodzina, przyjaciele, szkoły, przedszkola, żłobki, organizacje), organy prawodawcze, nadzorujące i instytucje kontrolne (głównie zajmujące się bezpieczeństwem żywności i ochroną środowiska). Publikacja brytyjskich autorów wskazuje na szeroki zasięg oddziaływania skutków alergii pokarmowej na społeczeństwo, które w wielu obszarach swojej działalności ponosi koszty społeczne i ekonomiczne, generowane przez tę chorobę.

W pracy Mills z grupą badaczy brytyjskich [53], przeanalizowano skutki społeczne alergii pokarmowej rozpoznanej i leczonej w różnym wieku, które zostały sformułowane w szereg obserwacji związanych z alergią/nadwrażliwością pokarmową:

- alergia pokarmowa jest chorobą dotyczącą wszystkich grup wiekowych,
- ponieważ jedyne, jak dotąd, leczenie polega na eliminacji alergenu, to zmienia ono jakość życia pacjenta w „negatywny” sposób,
- osoby cierpiące na alergię pokarmową muszą radzić sobie z niedowierzaniem otoczenia dotyczącym ich stanu (ograniczeń) i napotykają na duże utrudnienia w prowadzeniu życia społecznego,
- obawa przed ciężką reakcją kliniczną może prowadzić u pacjentów lub u rodziców dzieci alergicznych do izolacji od otoczenia i powstania problemów natury psychicznej,
- codzienna aktywność staje się skomplikowana, ze względu na konieczność przewidywania i przygotowań, niezbędnych aby sprostać wymogom dietetycznym w domu, a nawet podczas pobytu w szpitalu,
- jednoznaczne oznakowanie na etykietach produktów żywnościowych jest istotne dla osób z alergią pokarmową, pomagając im w utrzymaniu dobrego stanu zdrowia, choć ostrzegawcze napisy na etykietach mogą również powodować zbędne restrykcje dietetyczne,
- społeczne problemy związane z alergią pokarmową komplikuje fakt, że wiedza na temat jej diagnozowania i leczenia wśród osób zawodowo zajmujących się opieką zdrowotną i dietetyków jest bardzo często niewystarczająca, mimo że powinna być standardem,
- alergiczne reakcje pokarmowe są wprawdzie w większości IgE zależne, lecz uczulenie na specyficzny pokarm (dodatnie wyniki badań laboratoryjnych – testy skórne, sIgE) nie zawsze prowadzi do klinicznej reakcji organizmu czyli choroby – zatem oznaczanie IgE czy sIgE nie może być jedyną metodą diagnostyczną tej choroby,
- nieodpowiednie procedury diagnostyczne prowadzą czasem do „nadrozpoznowalności” choroby, z drugiej zaś strony alergia pokarmowa pozostaje często nierozpoznana lub jest niewłaściwie leczona,

- nadal zdarza się, że pacjenci opuszczają szpital bez dalszych właściwych zaleceń, a nawet skierowania do specjalisty alergologa (dotyczy to również pacjentów po hospitalizacji z powodu ostrej reakcji anafilaktycznej) [50, 53].

Należy pamiętać, że alergia pokarmowa może wpływać niekorzystnie na rozwój fizyczny i psychiczny dziecka. Na podstawie badań populacyjnych wykazano, że dzieci z alergią na pokarm, a zwłaszcza z alergią wielopokarmową, miały mniejszą masę ciała i niższy wzrost w porównaniu z ich zdrowymi rówieśnikami. Te niepokojące objawy i stała konieczność unikania alergenów znacząco wpływają na jakość życia chorego, jaki i całej rodziny. Przewlekłość choroby, nawrotowy charakter oraz konieczność stosowania diety eliminacyjnej obniżają jakość życia chorego i jego rodziny. Koszty ekonomiczne generowane przez alergię pokarmową wpływają niekorzystnie zarówno na budżet rodziny chorego, jak i na ogólne zasoby finansowe przeznaczone na ochronę zdrowia (POZ, opieka specjalistyczna) [18, 33, 34].

Rozpoznanie alergii, w tym na białka mleka krowiego (CMA) i wielopokarmowej, umożliwia zastosowanie leczenia i diety eliminacyjnej, zmniejszającej ryzyko wystąpienia ciężkich objawów klinicznych. Rozpoznanie musi być trafne, a zastosowana mieszanka mlekozastępcza powinna przynosić całkowite ustąpienie objawów, tak aby w ujęciu holistycznym zapewnić dziecku prawidłowy rozwój poprzez zabezpieczenie jego potrzeb żywieniowych oraz optymalną jakość życia [30].

3.6. Aktualne postępowanie medyczne

Postępowanie medyczne

Podstawą leczenia alergii pokarmowej, w tym na białka mleka krowiego u niemowląt i dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej, polegającej na czasowym lub stałym wyeliminowaniu z żywienia chorego dziecka pokarmu lub pokarmów wywołujących objawy z jednoczesnym wprowadzeniem w jego miejsce składników zastępczych o równoważnych wartościach odżywczych. Wyniki badań randomizowanych pokazują, iż najczęstszymi powikłaniami diety eliminacyjnej u dziecka są niedobory masy i wzrostu ciała oraz stężenia wapnia. Zalecenia te dotyczą alergii IgE-zależnych, IgE-niezależnych oraz postaci mieszanych [9, 96, 98, 99, 100].

W przypadku alergii na BMK konieczne jest stosowanie takich leczniczych mieszanek mlekozastępczych, które zapewniają pokrycie zwiększającego się wraz z wiekiem zapotrzebowania energetycznego, białkowego oraz zapotrzebowania na witaminy, makro i mikroelementy. Niedobory energetyczne, białkowe, witaminowe oraz niewystarczająca podaż makro- i mikroelementów mogą być przyczyną odległych zaburzeń wzrastania i dojrzewania oraz nieprawidłowego rozwoju intelektualnego dziecka [18].

Mieszankę mlekozastępczą dla niemowląt i dzieci definiuje się jako żywność, która może być lub jest przeznaczona do specjalnego użytku dietetycznego wyłącznie jako pokarm dla niemowląt i małych dzieci, będący substytutem ludzkiego mleka, które jest optymalnym źródłem odżywiania [13].

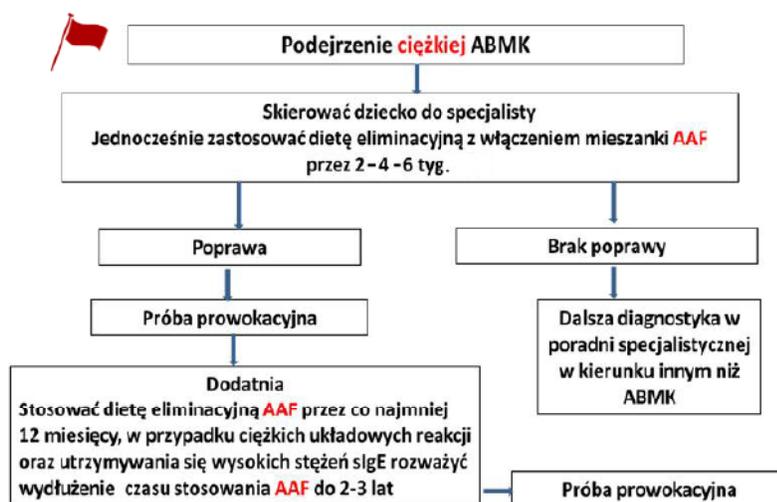
W diecie eliminacyjnej stosuje się mieszanki o znacznym stopniu hydrolizy, zarówno białek kazeinowych, jak i białek serwatkowych lub mieszanki aminokwasowe w zależności od nasilenia objawów [68, 95].

Podjmując decyzję o leczeniu dietetycznym alergii na BMK, lekarz ma do dyspozycji dwa rodzaje mieszanek:

- mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy (ang. *extensively hydrolysed formula*, **eHF**),
- mieszanki aminokwasowe (ang. *amino-acid formula*, **AAF**) [54].

Mieszanki hydrolizowane (eHF) otrzymuje się w procesie hydrolizy białek, czyli w procesie, który rozбивa białka mleka na mniejsze resztkowe łańcuchy peptydowe. Chociaż proces ten zmniejsza możliwość odpowiedzi alergicznej, mieszanki hydrolizowane mogą zawierać peptydy resztkowe o strukturze cząsteczkowej i rozmiarach wystarczających do tego, aby układ odpornościowy rozpoznał je jako alergen i zainicjował reakcję alergiczną. Zastosowanie mieszanek mlekozastępczych o wysokim stopniu hydrolizy może wiązać się z możliwością błędnej interpretacji wyniku diety eliminacyjnej, ponieważ preparaty eHF nie są całkowicie pozbawione alergenności. Mieszanki hydrolizowane mogą wywoływać reakcję alergiczną nawet w 10% przypadków niezłożonej alergii na białka mleka krowiego oraz nawet w 40% przypadków złożonej alergii na białka mleka krowiego [32, 55]. Poniżej przedstawiono algorytm diagnostyki w postępowaniu w ciężkiej postaci CMA.

Rysunek 3. Algorytm diagnostyki i postępowania w CMA – postać ciężka [32].



W **mieszanek aminokwasowych (AAF)** białko natywne jest zastąpione panelem wolnych, syntetycznych aminokwasów, które są całkowicie pozbawione właściwości alergizujących. Stąd wydaje się, że jedyną właściwą mieszanką do postępowania diagnostycznego w CMA jest mieszanka aminokwasowa, która powinna być pierwszym wyborem w leczeniu alergii na BMK niezależnie od wieku dziecka [32, 54].

Wskazania do stosowania AAF

AAF są mieszankami z wyboru w leczeniu CMA u dzieci z następującymi objawami klinicznymi:

- objawy nie ustąpiły po zastosowaniu mieszanki eHF:
 - brak poprawy stanu klinicznego pacjenta po 2.-4. tyg. stosowania eHF; jeśli w tym okresie nastąpiła częściowa poprawa, tzn. objawy występują, ale są mniej nasilone lub nawet gdy objawy ustąpiły całkowicie, ale obserwuje się zaburzenia wzrastania, należy zastosować AAF,
 - brak tolerancji eHF – gdy pacjent odmawia spożycia eHF ze względu na jego gorzki smak, a akceptuje smakowo AAF,
- ciężkie, przedłużające się objawy ze strony przewodu pokarmowego:
 - odporne, utrzymujące się krwawienie z odbytnicy,
 - zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodowane białkiem pokarmowym (ang. *food protein-induced enterocolitis syndrome*, FPIES),

- eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. *eosinophilic esophagitis*, EoE) - dieta z wykorzystaniem preparatów AAF indukuje remisję u 88-96% pacjentów, powodując szybką poprawę stanu klinicznego, przy braku działań niepożądanych,
 - enteropatia jelitowa (ang. *food protein-induced enteropathy*, FPIE),
 - choroba refluksowa przełyku nieodpowiadająca na leczenie,
- zaburzenia wzrastania – stosowanie preparatów AAF minimalizuje ryzyko braku efektów po zastosowaniu eHF i dalszej utraty masy ciała; zaleca się stosowanie AAF u wszystkich niemowląt z CMA, u których zaobserwowano zaburzenia wzrastania,
 - ciężka postać AZS,
 - alergię wielopokarmową - konieczność eliminacji wielu pokarmów może powodować trudności w zaspokojeniu potrzeb żywieniowych pacjenta, ponadto istnieje zwiększone ryzyko reakcji alergicznej na preparaty typu eHF,
 - objawy występujące w trakcie wyłącznego karmienia piersią z zastosowaniem diety eliminacyjnej u matki,
 - reakcja wstrząsowa (anafilaksja) – zastosowanie AAF eliminuje możliwość wystąpienia ww. reakcji [18].

Mieszanki mlekozastępczych o nieznacznym stopniu hydrolizy (częściowo hydrolizowanych, ang. *partially hydrolyzed formulas*, pHF) nie należy stosować ani w diagnostyce, ani w leczeniu CMA [32].

W większości fenotypów klinicznych alergii na BMK jako pierwszą zaleca się mieszankę o wysokim stopniu hydrolizy (eHF), jednak u 10% ogólnej populacji dzieci z alergią na BMK objawy alergiczne mogą wystąpić również po spożyciu eHF, a odsetek ten jest nawet 4-krotnie większy w przypadku dzieci z ciężkimi postaciami alergii. Mieszanki aminokwasowe (AAF) pozbawione są właściwości alergogennych oraz zmniejszają intensywność procesu zapalnego w alergii na BMK, dlatego są rekomendowane w przypadku leczenia dzieci z ciężkimi objawami klinicznymi choroby [54].

Mieszanki aminokwasowe stanowią połączenie wolnych, syntetycznych aminokwasów, co sprawia, że teoretycznie nie powinny mieć właściwości alergogennych. Biorąc pod uwagę tylko ten argument, mieszanki aminokwasowe powinny być pierwszym wyborem w leczeniu alergii na BMK niezależnie od wieku dziecka, tym bardziej, że są preparat AAF dostosowane do leczenia dzieci powyżej 1. r.ż. Niggemann i wsp. wykazali, że masa i długość ciała dzieci z alergią na BMK karmionych AAF zwiększały się szybciej niż dzieci karmionych eHF przy takiej samej podaży energii. Świadczy to o większym wpływie mieszanek aminokwasowych na ograniczenie toczącego się zapalenia alergicznego w porównaniu z działaniem eHF [54].

Preparaty aminokwasowe stanowią istotny element leczenia dietetycznego dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Wskazania do ich zastosowania zostały szczegółowo opracowane przez towarzystwa naukowe, m.in. ESPGHAN, WAO i BSACI. Preparaty mlekozastępcze, w tym aminokwasowe, stosuje się zwykle z dwóch powodów: by potwierdzić rozpoznanie CMA (dieta diagnostyczna) lub by uzyskać poprawę wyrażającą się ustąpieniem lub złagodzeniem objawów klinicznych (dieta terapeutyczna). Dieta diagnostyczna powinna trwać tyle, by można było dokonać obiektywnej oceny skuteczności terapii i zaobserwować poprawę stanu pacjenta.

Podsumowanie głównych zasad dotyczących czasu stosowania preparatów aminokwasowych w celu diagnostycznym i terapeutycznym u dzieci z CMA przedstawiono w tabeli poniżej [135].

Tabela 4. Czas stosowania preparatów aminokwasowych (mieszanek elementarnych) w celu diagnostycznym i terapeutycznym [135]

Dieta diagnostyczna preparatami aminokwasowymi (mieszkami elementarnymi)
Mechanizm IgE-zależny (reakcja natychmiastowa) – 2 tygodnie
Mechanizmem IgE-niezależny lub mieszany (objawy pojawiające się po 48-72 godzinach) – 4 tygodnie
Objawy ze strony przewodu pokarmowego i/lub skóry (ciężkie AZS) – 6 tygodni
Dieta terapeutyczna preparatami aminokwasowymi (mieszkami elementarnymi)
Od momentu postawienia rozpoznania, nie krótszy niż 9 - 12 miesięcy
U niemowląt co najmniej do ukończenia 1 r.ż.
W sytuacjach szczególnych (ciężka postać alergii na BMK, anafilaksja, eozynowe zapalenie przetyku, FPIES) - 12-24 miesiące
U pacjentów z alergią wielopokarmową oraz przetrwałą alergią na mleko czas ten wydłuża się do 2-3 lat

Podstawowym wykładnikiem długości trwania terapeutycznej diety eliminacyjnej jest czas potrzebny do nabycia tolerancji na uczulający pokarm. Optymalny czas stosowania preparatów aminokwasowych zapewnia poprawę stanu klinicznego oraz prawidłowe wzrastanie chorego dziecka [135].

Czas stosowania leczniczej diety eliminacyjnej powinien być indywidualnie ustalany i uzależniony od:

- wieku chorego dziecka i czasu postawienia rozpoznania (większe ryzyko anafilaksji w trakcie OFC u młodzieży),
- postaci klinicznej/lokalizacji narządowej alergii (przewód pokarmowy, skóra, alergja wielonarządowa)
- stopnia ciężkości objawów klinicznych (im cięższy przebieg kliniczny, tym dłuższy czas leczenia dietą eliminacyjną i mniejsze bezpieczeństwo OFC),
- współistnienia alergii na inne pokarmy (cięższy i dłuższy przebieg kliniczny),
- współistnienia chorób alergicznych (np. astmy oskrzelowej) i innych – przewodu pokarmowego, ośrodku układu nerwowego, układu krążenia,
- mechanizmu uczulenia na BMK (w przypadku alergii IgE zależnej czas nabywania tolerancji jest dłuższy),
- rozmiaru bąbla w punktowych testach skórnych z ekstraktem mleka oraz stężenia w surowicy asIgE dla ekstraktu mleka lub kazeiny (wysoki poziom asIgE przeciwko Bos d 8 wiąże się z dodatnią próbą prowokacji tzw. mlekiem pieczonym) [54, 135].

U większości pacjentów leczenie preparatami o wysokim stopniu hydrolizy jest skuteczne, a ok. 70-80% z nich nabywa tolerancję na białka mleka krowiego do 3-4. roku życia (choć znane są także opracowania mówiące, że 50% pacjentów z CMA zaczyna tolerować uczulające białka dopiero w 5. r.ż.). U około 20-20% uczulenie ma charakter przetrwały, a jego objawy utrzymują się przez kolejne lata życia. Wskazywany w piśmiennictwie okres od dwóch do czterech tygodni (6 tygodni w przypadku eozynofilowego zapalenia przetyku) stosowania mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy powinien przynieść całkowite ustąpienie objawów CMA ze strony układu pokarmowego, oddechowego i objawów skórnych. Wśród pacjentów z CMA są również dzieci, u których leczenie preparatem eHF nie przynosi spodziewanego efektu, czyli całkowitego ustąpienia objawów, a źródłem uczulenia są peptydy obecne w mieszance o wysokim stopniu hydrolizy (zarówno kazeiny, jak i serwatki). Szacuje się, że odsetek pacjentów, u których leczenie eHF nie jest skuteczne, wynosi od 10 do nawet 40% osób z ciężkimi objawami alergii na białka mleka krowiego [30, 135].

Ocenia się, że u 10% ogólnej populacji dzieci z alergią na BMK objawy alergiczne mogą wystąpić również po spożyciu eHF, a odsetek ten jest nawet 4-krotnie większy w przypadku dzieci z ciężkimi postaciami alergii, np. alergią wielopokarmową i/lub enteropatią [54].

Dzieci z alergią na pokarmy, szczególnie na wiele pokarmów, należą do grupy ryzyka zmniejszonego spożycia białka i kalorii. W 2014 roku Instytut Żywności i Żywienia oraz Instytut Matki i Dziecka, w oparciu o wytyczne międzynarodowych i polskich norm, opracował normy zapotrzebowania kalorycznego dla dzieci z alergią pokarmową. Dobowe zapotrzebowanie kaloryczne wynosi w wieku 0-6 miesięcy – 600 kcal/dobę a wieku do 7. do 12. miesięcy – 700 kcal/dobę [65, 101].

Żywienie noworodków i niemowląt odgrywa kluczową rolę w ich prawidłowym rozwoju. Najlepszym i preferowanym pokarmem w tej grupie wiekowej jest mleko kobiece, mające udowodniony korzystny wpływ na rozwój układu nerwowego, immunologicznego i pokarmowego. Mleko matki jest jedynym źródłem pożywienia u młodszych niemowląt lub głównym źródłem składników odżywczych nawet do 3 roku życia dziecka. Wyłączne karmienie naturalne w pierwszych miesiącach życia dziecka jest zalecane m.in. przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization, WHO)², Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności Dzieci (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) oraz Amerykańską Akademię Pediatrii (American Academy of Pediatrics, AAP) [138]. W przypadku gdy karmienie piersią nie jest możliwe, stosuje się mleka modyfikowane, których skład oraz właściwości odżywcze i funkcjonalne powinny być jak najbardziej zbliżone do mleka kobiecego. Alergia na białka mleka krowiego to najczęstsza postać alergii pokarmowej u niemowląt i wymaga swoistych interwencji dietetycznych. Dieta bezmleczna może ograniczać spożycie tych składników odżywczych. W przypadku eliminacji danego składnika lub grupy składników odżywczych z diety należy rozważyć typ eliminowanego składnika wraz z tym, czy pozostałe składniki diety wystarczą do zaspokojenia zapotrzebowania na składniki odżywcze. Może zachodzić konieczność wprowadzenia dodatkowych zmian w diecie w celu zastąpienia wyeliminowanych składników [57, 58, 59]. Tylko odpowiedni dobór produktów zastępczych pozwala uniknąć niedoborów składników odżywczych, witamin i minerałów, zapobiegając w ten sposób spowolnieniu wzrostu dziecka. W celu minimalizacji ryzyka zaburzeń stanu odżywienia u dzieci z alergią na pokarmy rekomenduje się stałe monitorowanie ich procesów wzrastania (np. masy ciała, wzrostu ciała, stosunku masy do wzrostu ciała, obwodu głowy, wzrostu bezwzględny) na podstawie parametrów antropometrycznych - masa i wysokość ciała, które są wykorzystywane do obliczenia wskaźnika masy ciała BMI (Body Mass Index) oraz niezależnego od wieku i płci znormalizowanego wskaźnika względnej masy ciała BMI z-score. Zaleca się także rzetelną ocenę diety oraz konsultacje z ekspertem do spraw żywienia, jako integralną część procesu diagnostyczno-terapeutycznego [12, 49, 101, 111]

Wczesna i ukierunkowana na rozpoznanie alergii diagnostyka jest istotna, ponieważ wydłużające się w czasie spożywanie przez dziecko pokarmu uczulającego naraża je na nasilenie objawów. Leczenie CMA wymaga eliminacji wszystkich produktów zawierających szkodliwy alergen białka mleka krowiego i zastąpienia ich produktami bezpiecznymi, niezawierającymi białek mleka krowiego, oraz wprowadzenia mieszanki mlekozastępczej, która będzie zastępować pełne białko i pokrywać potrzeby żywieniowe szybko rozwijającego się organizmu [30].

Wczesne rozpoznanie CMA i wdrożenie leczenia dietetycznego poprawia funkcjonowanie bariery jelitowej poprzez zmniejszenie stanu zapalnego w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego, co powoduje uszczelnienie połączeń między komórkami nabłonka i tym samym zapobiega rozwojowi uczulenia na inne alergeny pokarmowe [135].

Wytyczne praktyki klinicznej

W publikacjach o charakterze zaleceń lub wytycznych, w większości stanów klinicznych, jako pierwszą zaleca się mieszankę o wysokim stopniu hydrolizy (eHF) w CMA u niemowląt w pierwszej linii oraz mieszanki elementarne opartej na aminokwasach (AAF) do leczenia ciężkiej CMA, alergii wielopokarmowej lub gdy eHF nie jest tolerowane [54, 95, 96].

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- **ASCIA**, Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, **2020** [130]
- **NICE CKS**, NICE Clinical Knowledge Summaries - cow's milk allergy in children, **2020** [133]
- **IMAP**, The Milk Allergy in Primary Care - Guideline, **2019** [103], [123]
- **NHS**, Guidance on the diagnosis and management of cow's milk allergy in infants and children, **2018, 2019** [134], [142]
- **NHS**, Information for Clinicians, Cow's Milk Protein Allergy: Diagnosis and Management in Infants, **2020** [141],
- **BSACI**, BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy, **2014** [94]
- **EAACI**, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy, **2014** [131]
- **NICE UK**, Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide, **2013** [132]
- **ESPGHAN**, Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines, **2012** [95]

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 06-07.04.2021 r. Odnalezione wytyczne zalecają w alergii pokarmowej, a zwłaszcza w alergii na białka mleka krowiego preparaty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (eHF), zaś w alergii ciężkiej na BMK oraz alergii wielopokarmowej, mieszanki aminokwasowe (AAF).

W wytycznych **Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy** z **2020** roku, **NHS 2018 i 2019** roku oraz zaleceniach **NHS** dla lekarzy z roku **2020** odniesiono się do nowej mieszanki elementarnej **Neocate Syneo**, rekomendowanej jako AAF zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia.

Najważniejsze rekomendacje, łącznie z zalecanymi mieszankami elementarnymi, zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje	Rekomendowane mieszanki elementarne	[Ref.]
ASCIA, 2020 (Australia)	<p>W przypadku alergii na mleko krowie zaleca się przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> CMA, z nieanafilałtyczną reakcją IgE-zależną: pierwszy wybór - eHF (<6 miesiąca), drugi wybór – AAF CMA, reakcja anafilałtyczna: pierwszy wybór – AAF CMA, reakcja IgE-niezależna: pierwszy wybór – eHF (<6 miesiąca), drugi wybór – AAF <p>U niemowląt i dzieci z alergią na mleko krowie, pszenicę lub liczne alergie pokarmowe zaleca się konsultację z dietetykiem.</p>	<p>eHF:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aptamil® Allerpro SYNEO™ 1, 2, 3 (Nutricia®) Alfare®(Nestlé®) Aptamil® Gold+ Pepti-Junior® (Nutricia®) <p>AAF <12 m.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Neocate® Gold, LCP and SYNEO™ (Nutricia®) Elecare® (Abbott) Elecare® LCP (Abbott) Alfamino® (Nestlé®) <p>AAF >12 m.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Neocate® Junior (Nutricia®) Neocate® Junior Vanilla (Nutricia®) Elecare® Vanilla (Abbott) Alfamino® Junior (Nestlé®) 	[130]
NICE CKS, 2020 (Wielka Brytania)	<p>Jeśli niemowlę jest karmione mlekiem modyfikowanym lub mieszanym, a matka nie może powrócić do wyłącznego karmienia piersią, zalecamy wypróbowanie mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy (eHF).</p> <p>eHF rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego <p>AAF rekomendowane przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkiej alergii na BMK (zależnej, niezależnej IgE lub z anafilałcją w wywiadzie przy braku poprawy po mieszance o wysokim stopniu hydrolizy lub odrzuceniu eHF przez dziecko <p>u niemowląt i dzieci karmionych piersią, u których alergia nie ustąpiła po diecie bezmlecznej zastosowanej u matki lub mają objawy wyłączenie podczas karmienia piersią</p>	-	[133]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje	Rekomendowane mieszanki elementarne	[Ref.]
<p>eHF rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego <p>AAF rekomendowane przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkiej alergii na BMK (zależnej, niezależnej IgE lub z anafilaksją w wywiadzie przy braku poprawy po mieszance o wysokim stopniu hydrolizy lub odrzuceniu eHF przez dziecko niemowląt i dzieci karmionych piersią, u których alergia nie ustąpiła po diecie bezmlecznej zastosowanej u matki lub mają objawy wyłączenie podczas karmienia piersią 		-	<p>[103]</p> <p>[123]</p>
<p>NHS 2018, 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>eHF rekomendowana przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> CMA łagodnej i umiarkowanej <p>AAF rekomendowana przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkiej alergii na BMK <p>Dwie linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. linia - niższy koszt nabycia; mleko dla dzieci, jeśli >1 rok 2. linia - rekomendacja specjalisty 	<p>eHF (1 linia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Nutramigen 1 + LGG (>6 r.ż.) Nutramigen 2 + LGG (>6 r.ż.) <p>eHF (2 linia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> SMA Althera (>6 r.ż.) Aptamil Pepti 1 (>6 r.ż.) Aptamil Pepti 2 (>6 r.ż.) <p>AAF (1 linia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> SMA Alfamino Neocate Junior (>12 r.ż.) <p>AAF (2 linia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Neocate Syneo Neocate LCP Nutramigen Puramino 	<p>[134]</p> <p>[142]</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje	Rekomendowane mieszanki elementarne	[Ref.]
<p>eHF (od urodzenia):</p> <p>1 linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jako alternatywna opcja przy nietolerancji pokarmowej • zalecenie dietetyka/alergologa <p><i>Mleka hipoaergiczne przeznaczone są do leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w których występuje również nieprawidłowe wchłanianie tłuszczu, nie stanowią więc pierwszej linii leczenia alergii na mleko krowie, gdzie wchłanianie tłuszczu nie stanowi problemu.</i></p>		<p>eHF (1 linia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nutramigen 1 + LGG (>6 r.ż.) • Nutramigen 2 + LGG (>6 r.ż.) • Aptamil Pepti 1 (>6 r.ż.) • Aptamil Pepti 2 (>6 r.ż.) • Similac Alimentum (od urodzenia) 	[141]
<p>NHS 2020 Information for Clinicians (Wielka Brytania)</p>	<p>AAF (od urodzenia):</p> <p>1 linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomendacja specjalisty (pediatra, alergolog, dietetyk) • w przypadku anafaksji, enteropatii, spowolnionego wzrostu, przewlekłej biegunki • wspomagająco przy wystąpieniu u dziecka karmionego piersią znaczących objawów związanych ze spożyciem mleka matki <p>alternatywna opcja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy nietolerancji pokarmowej • zalecenie dietetyka/alergologa 	<p>AAF (1 linia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neocate LCP (do 1 r.ż. lub dłużej) • Neocate Junior (>1 r.ż.) • <u>Neocate Syneo</u> • Nutramigen Puramino (od urodzenia) 	
<p>BSACI 2014 (Wielka Brytania)</p>	<p>eHF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nutramigen 1, 2 (Mead Johnson) • MCT Pepdite (Nutricia SHS) • Pepdite (Nutricia SHS) • Pepti Junior (Cow and Gate) • Aptamil Pepti 1 i 2 (Milupa) • Althéra (Nestlé) • Pregestimil (Mead Johnson) • Similac Alimentum (Abbott) <p>AAF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neocate LCP (Nutricia) • Nutramigen AA (Mead Johnson) • Neocate Active (Nutricia) • Neocate Advance (Nutricia) <p>W przypadku wszystkich niemowląt z natychmiastową alergią pokarmową zaleca się skierowanie do specjalistycznej poradni alergologicznej.</p> <p>BSACI rekomenduje dietę leczniczą opartą na mieszance aminokwasowej (AAF) w leczeniu alergii wielopokarmowej, w ciężkiej alergii na BMMK u niemowląt karmionych piersią, która nie ustąpiła po diecie bezmlecznej zastosowanej u matki oraz przy braku poprawy po mieszance o wysokim stopniu hydrolizy lub odrzuceniu eHF przez dziecko.</p>	<p>eHF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nutramigen 1, 2 (Mead Johnson) • MCT Pepdite (Nutricia SHS) • Pepdite (Nutricia SHS) • Pepti Junior (Cow and Gate) • Aptamil Pepti 1 i 2 (Milupa) • Althéra (Nestlé) • Pregestimil (Mead Johnson) • Similac Alimentum (Abbott) <p>AAF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neocate LCP (Nutricia) • Nutramigen AA (Mead Johnson) • Neocate Active (Nutricia) • Neocate Advance (Nutricia) 	[94]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje	Rekomendowane mieszanki elementarne	[Ref.]
EAACI, 2014 (Europa)	Mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy (eHF) mogą być polecane jako pierwszy wybór w leczeniu alergii na mleko krowie, szczególnie u niemowląt i małych dzieci. Preparaty aminokwasowe (AAF) można również polecić, szczególnie dla pacjentów z cięższymi objawami CMA.	-	[131]
NICE UK, 2013 (Wielka Brytania)	<p>Mieszanka o wysokim stopniu hydrolizy (eHF) zalecana jest jako pierwsza linia z wyboru dla niemowląt z łagodnymi do umiarkowanych objawami CMA.</p> <p>W przypadku, gdy istnieje potrzeba wykluczenia mleka krowiego z diety matki i potrzebna jest mieszanka uzupełniająca, rekomendowany jest preparat oparty na aminokwasach (AAF).</p> <p>AAF zalecany jest jako pierwsza linia leczenia dla niemowląt z ciężką CMA (historia anafilaksji), zespołem Heinera, eozynofiliowym zapaleniem przełyku i ciężkimi objawami żołądkowo-jelitowymi i/lub skórnymi, szczególnie w połączeniu ze spowolnionym wzrostem.</p>	<p>eHF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nutramigen LIPIL 1, 2 (Mead Johnson) • Aptamil Pepti 1 i 2 (Milupa) • Althéra (Nestlé) • Similac Alimentum (Abbott) <p>AAF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neocate LCP (Nutricia) • Nutramigen AA LIPIL (Mead Johnson) 	[132]
ESPGHAN, 2012 (Europa)	<p>Rekomenduje stosowanie mieszanej o wysokim stopniu hydrolizy (eHF) w leczeniu alergii BMK.</p> <p>Rekomenduje dietę leczniczą opartą na mieszance aminokwasowej (AAF) w leczeniu alergii CMA przy braku poprawy po mieszance o wysokim stopniu hydrolizy.</p>	-	[95]

5. INTERWENCJA

5.1. Specyfika doustnej interwencji żywieniowej

Zgodnie z rozporządzeniem Unii Europejskiej, nr 609/2013, jako szczególne kategorie żywności od 20.07.2016 r. funkcjonują: preparaty do początkowego żywienia niemowląt i preparaty do dalszego żywienia niemowląt, produkty zbożowe przetworzone i inna żywność dla dzieci, **żywność specjalnego przeznaczenia medycznego** oraz środki spożywcze zastępujące całodzienną dietę czy do kontroli masy ciała [72].

Rozporządzenie 2016/128, uzupełniające rozporządzenie nr 609/2013, określa wymogi dotyczące zawartości witamin i składników mineralnych w żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, aby zapewnić swobodny przepływ produktów różniących się składem oraz ochronę konsumentów. Przepisy takie należy oprzeć na przepisach dyrektywy 1999/21/WE, które do tej pory zapewniały odpowiednie ramy prawne dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego. Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego opracowana w celu zaspokojenia wymogów żywieniowych dotyczących niemowląt musi być zgodna z wymogami dotyczącymi składu określonymi w załączniku I część A. Zgodnie z art. 20 ust. 4 rozporządzenia (UE) nr 609/2013 dyrektywa 1999/21/WE traci moc ze skutkiem od dnia 22 lutego 2019 r. Dyrektywę 1999/21/WE stosuje się nadal do dnia 21 lutego 2020 r. w odniesieniu do żywności specjalnego przeznaczenia medycznego opracowanej w celu zaspokojenia wymogów żywieniowych dotyczących niemowląt [5].

W celu monitorowania produktów dostępnych na rynku na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej podmiot działający na rynku spożywczym jest obowiązany powiadomić Głównego Inspektora Sanitarnego o wprowadzaniu do obrotu określonych środków spożywczych [73, 74]. Dopuszczenie do obrotu leków, w porównaniu do środków spożywczych, odbywa się w odmienny sposób. Organem uprawnionym do wydania pozwolenia jest Prezes Urzędu Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego powinien zawierać m.in.: nazwę i adres podmiotu odpowiedzialnego, wytwórcy lub importera, nazwę produktu leczniczego, wyniki, streszczenia oraz sprawozdania z badań farmaceutycznych, farmakologicznych i toksykologicznych, klinicznych oraz wiele innych elementów [74].

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

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

5.2. Informacje o ocenianej interwencji

Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia oraz dzieci

[REDACTED]

5.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji dotyczących finansowania przeprowadzono dla produktu **Neocate Syneo**.

W ramach prowadzonego wyszukiwania zastosowano następujące strategie:

- nazwę handlową preparatu (Neocate Syneo; Neocate SYNEO),
- *'amino acid formula supplemented with prebiotics, probiotics and long chain polyunsaturated fatty acids'*,
- słowa kluczowe: *'Bifidobacterium breve M-16V'*, *'scFOS'*, *'lcFOS'*, *AAF*, *amino acid formula*, i ich połączenie.

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.04.2021 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [75],
- PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [76],
- CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [77],
- NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence [78],
- SMC, Scottish Medicines Consortium [79],
- AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group [80],
- HAS, Haute Autorité de Santé [81],
- IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [82],
- SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care [83],
- PTAC / PSA, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee / Pharmac Special Authority [84].

Podsumowanie wyszukiwań rekomendacji dotyczących finansowania preparatu Neocate Syneo we wskazaniu będącym przedmiotem analizy w wyżej wymienionych organizacjach opisane zostało w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji (08.04.2021 r.)

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	Nie zidentyfikowano
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Australia	Marzec 2020. Rekomendowany w leczeniu szpitalnym. Kwalifikujący się pacjenci z alergią na mleko krowie, nietolerancją wielu pokarmów i innymi schorzeniami, w których zalecana jest mieszanka elementarna oparta na aminokwasach.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Kanada	Nie zidentyfikowano
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	Nie zidentyfikowano
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	Nie zidentyfikowano
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Walia	Nie zidentyfikowano
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	Nie zidentyfikowano
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Niemcy	Nie zidentyfikowano
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	Nie zidentyfikowano
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee / Pharmac Special Authority (PTAC / PSA)	Nowa Zelandia	Listopad 2020. Rekomendowany w leczeniu szpitalnym, niemowlęta poniżej 12 miesiąca życia, z alergią na białka mleka krowiego, alergią wielopokarmową, eozynofilowym zapaleniem przełyku i ciężką nietolerancją lub zaburzeniami wchłaniania.

5.4. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji - Neocate Syneo, biorąc pod uwagę nazwę handlową preparatu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.04.2021 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych (słowa klucze: *amino acid formula; amino acid based formula; AAF; Neocate Syneo, SYNEO*).

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z:

- NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, Wielka Brytania [78],
- HAS, Haute Autorité de Santé, Francja [81],
- PHARMAC, Pharmaceutical Management Agency / PSA, Pharmac Special Authority Nowa Zelandia [85],
- PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme, Australia [86],
- DMA, Danish Medicines Agency, Dania [87],
- CVZ, College voor Zorgverzekeringen, Holandia [88],

- AIF, Agenzia Italiana del Farmacia, Włochy [89],
- MSCBS, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Hiszpania [90],
- MPD, Medical Product Database, Kela; Finlandia [91],
- ODD, Open Drug Database, niemiecka część Szwajcarii [92],
- HC, Health Canada, Kanada [93].

Tabela poniżej zawiera zidentyfikowane dane na temat decyzji refundacyjnych dotyczących żywności specjalnego przeznaczenia medycznego **Neocate Syneo**.

Tabela 9. Dane na temat decyzji refundacyjnych dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate Syneo - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 08.04.2021 roku

Organizacja	Kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	Nie wydano decyzji
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	Nie wydano decyzji
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) Pharmac Special Authority (PSA)	Nowa Zelandia	Refundowany
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Australia	Refundowany
Danish Medicines Agency (DMA)	Dania	Nie wydano decyzji
College voor Zorgverzekeringen (CVZ)	Holandia	Nie wydano decyzji
Agenzia Italiana del Farmacia (AIF)	Włochy	Nie wydano decyzji
Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS)	Hiszpania	Nie wydano decyzji
Medical Product Database (MPD)	Finlandia	Nie wydano decyzji
Open Drug Database (ODD)	Niemiecka część Szwajcarii	Nie wydano decyzji
Health Canada (HC)	Kanada	Nie wydano decyzji

6. KOMPARATOR

6.1. Wybór komparatora - wstęp

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [2].

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

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania preparatu, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [4]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych - wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3, 4].

Zgodnie z danymi literaturowymi oraz wytycznymi postępowania w omawianym wskazaniu dieta eliminacyjna jest jedynym przyczynowym leczeniem alergii pokarmowej. Wyeliminowanie produktów alergizujących oznacza jednak usunięcie istotnych źródeł witamin, białek, tłuszczów, węglowodanów i minerałów, z wapniem włącznie, co może być przyczyną zaburzeń odżywiania. Najbardziej narażone na zaburzenia odżywiania są dzieci do 3. roku życia. W tym wieku rozwój dziecka jest najbardziej intensywny, stąd też zapotrzebowanie na różne składniki pokarmowe jest dużo większe niż u osoby dorosłe. Karmienie piersią jest uznanym na świecie „złotym standardem” w żywieniu niemowląt. Międzynarodowe organizacje zajmujące się zdrowiem ludzi oraz naukowe towarzystwa żywieniowe i medyczne na świecie określiły nadrzędność pokarmu matki w stosunku do sztucznych mieszanek. Mleko matki jest jedynym źródłem pożywienia u młodszych niemowląt lub głównym źródłem składników odżywczych nawet do 3 roku życia dziecka. Wykazuje ono właściwości odżywcze, immunologiczne i troficzne, stąd jego ogromne znaczenie dla wzrastającego i dojrzewającego organizm [62, 63, 64, 65].

W postępowaniu dietetycznym mającym na celu zwalczanie alergii pokarmowej kluczowego znaczenia nabiera konieczność zastosowania skutecznego preparatu ujętego jako żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. Zgodnie z algorytmem postępowania w żywieniu niemowląt i małych dzieci opracowanym przez Instytut Matki i Dziecka, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego stanowi kategorię produktów, które przeznaczone są do dietetycznego odżywiania chorych dzieci pod ścisłym nadzorem lekarza. Wprowadzenie do diety dziecka preparatu mlekozastępczego powinno być poprzedzone dokładną analizą stanu zdrowia pacjenta, czyli szczegółowo zebrany wywiadem, badaniem przedmiotowym oraz w niektórych przypadkach uzupełnione badaniami dodatkowymi. Najważniejsze jest, żeby dieta była dobrze zbilansowana; nie można dopuścić do niedoborów witamin A, E, D, C, B6, żelaza, cynku, selenu i niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych. Lekarz opiekujący się dzieckiem, w porozumieniu z jego matką/rodzicami, powinien decydować o zmianie sposobu żywienia dziecka, ze wskazań medycznych, z pokarmu matki na inny oraz o potrzebie dokarmiania. Nie należy zapominać o ważnej roli próby prowokacji, która pozwala uniknąć niepotrzebnego przedłużania restrykcyjnej diety u dziecka [62, 63, 64, 65].

W leczeniu żywieniowym najczęściej stosowane są diety eliminacyjne mlekozastępcze w postaci hydrolizatu białek mleka krowiego o wysokim stopniu hydrolizy (eHF) [63]. Należy mieć jednak na uwadze, iż nie rozwiązują one w pełni

problemu terapeutycznego u niemowląt i dzieci z alergią pokarmową. Hydrolizaty wysokiego stopnia (eHF: kazeinowe lub serwatkowe) mogą powodować objawy kliniczne alergii u około 1-10% dzieci z nadwrażliwością na białka mleka krowiego [66, 67]. W ciężkich postaciach alergii wielopokarmowej i ciężkiej alergii na białka mleka krowiego zaleca się rozpoczęcie próbnej terapii od mieszanek aminokwasów (AAF), które są pozbawione właściwości alergizujących [68].



Innowacyjny skład wnioskowanej mieszanki elementarnej wpływając pozytywnie na rozwój i kolonizację mikroflory bakteryjnej prowadzi do zmniejszenia ryzyka występowania chorób, w tym alergii [23, 24]. Refundacja produktu Neocate Syneo stanowi szansę na poprawę stanu zdrowia wnioskowanej populacji, a w konsekwencji na poprawę jakości życia chorych niemowląt i dzieci oraz ich rodzin.

6.2. Interwencje żywieniowe finansowane ze środków publicznych w Polsce

Według informacji zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r. [6] wśród produktów podawanych drogą doustną, w Polsce refundacji podlega 83 środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego. **Sześć z nich jest współfinansowanych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w grupach limitowych:**

- 217.6, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci,
- 217.7, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt,
- 217.9, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla dzieci > 1 r.ż.

Należą do nich: Neocate LCP, Neocate Junior (o smaku neutralnym), Neocate Junior (o smaku truskawkowym), Neocate Junior (o smaku waniliowym), Nutramigen PURAMINO oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR. Poziom odpłatności dla wyżej wymienionych mieszanek jest taki sam, jest to ryczałt [6].

Mieszanka elementarna Neocate LCP stosowana jest w postępowaniu dietetycznym u niemowląt. Nutramigen PURAMINO przeznaczony jest zgodnie z grupą limitową dla niemowląt i dzieci, podobnie jak produkt Neocate Syneo. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate Junior oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR są mieszanką elementarną stosowaną również w populacji dzieci powyżej roku. posiadają szersze wskazanie, w którym zawiera się wnioskowane wskazanie (**Neocate Syneo**) [6].

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie danych podsumowujące uzasadnienie wyboru komparatora dla Neocate Syneo.

Tabela 10. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla Neocate Syneo

Substancja czynna	Nazwa i postać	Zakres wskazań objętych refundacją	Leczenie w Polsce				Wyniki
			Grupa limitowa	Wytyczne kliniczne	Zagraniczne wytyczne klinicznej	Ref. w Polsce	
Dieta eliminacyjna mlekozastępcza	Neocate Junior (o smaku neutralnym), proszek	Postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych	217.9, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna <u>dla</u> <u>dzieci > 1 r.ż.</u>	Tak	Tak	Tak	Adekwatny komparator
Dieta eliminacyjna mlekozastępcza	Neocate Junior (o smaku truskawkowym), proszek	Postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych	217.9, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna <u>dla</u> <u>dzieci > 1 r.ż.</u>	Tak	Tak	Tak	Adekwatny komparator
Dieta eliminacyjna mlekozastępcza	Neocate Junior (o smaku waniliowym), proszek	Postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych	217.9, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna <u>dla</u> <u>dzieci > 1 r.ż.</u>	Tak	Tak	Tak	Adekwatny komparator

Substancja czynna	Nazwa i postać	Zakres wskazań objętych refundacją	Grupa limitowa	Leczenie w Polsce			Dostępność badań RCT	Wyniki
				Wytyczne kliniczne	Zagraniczne wytyczne klinicznej	Ref. w Polsce		
Dieta eliminacyjna mlekozastępcza	Neocate LCP, proszek	Postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych	217.7, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna <u>dla niemowląt</u>	Tak	Tak	Tak		Adekwatny komparator
Dieta eliminacyjna mlekozastępcza	Nutramigen PURAMINO, proszek do przygotowania roztworu doustnego	Stosowanie dietetyczne u niemowląt od urodzenia i dzieci z ciężką postacią alergii na białko mleka krowiego oraz nietolerancją różnego rodzaju żywności, u których zastosowanie w postępowaniu dietetycznym hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy nie przyniosło efektu, a także w alergii na białko sojowe i w przypadkach, gdy wskazane jest zastosowanie mieszanki elementarnej zwyczajnej	217.6, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna <u>dla niemowląt i dzieci</u>	Tak	Tak	Tak		Adekwatny komparator

Substancja czynna	Nazwa i postać	Zakres wskazań objętych refundacją	Grupa limitowa	Leczenie w Polsce			Wyniki
				Wytyczne kliniczne	Zagraniczne wytyczne klinicznej	Ref. w Polsce	
Dieta eliminacyjna mlekozastępcza	Nutramigen PURAMINO JUNIOR, proszek	Postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego, w alergii wielopokarmowej i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna	217.9, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla <u>dzieci > 1 r.ż.</u>	Tak	Tak	Tak	Adekwatny komparator

Wskazania refundacyjne dostępnych na rynku polskim produktów Neocate Junior, Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR, będące mieszankami elementarnymi, zawierają się we wnioskowanym wskazaniu dla Neocate Syneo. W związku z powyższym adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji będzie mieszanka elementarna oparta o aminokwasy (ang. *amino-acid formula*, AAF) bez synbiotyku. Neocate Syneo wykazuje dodatkowy efekt zdrowotny związany z zawartością składników odżywczych technologii wnioskowanej (synbiotyki: *Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyk + scFOS/lcFOS jako prebiotyk) w stosunku do linii leczenia pozostałymi dostępnymi produktami będącymi mieszankami elementarnymi.

Wybór komparatora zgodny jest również z podejściem prezentowanym w ramach opinii Rady Przejrzystości nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Rada Przejrzystości uważa za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (mieszanek elementarnych) objętych dotąd refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej [112]. Dodatkowo spełnione są zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), stanowiąc zarazem podstawę do uznania ww. preparatu za adekwatną alternatywną opcję terapeutyczną dla produktu Neocate Syneo, w analizach złożonych na potrzeby niniejszego wniosku.

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w postaci innowacyjnego produktu Neocate Syneo, oparta na aminokwasach, zawiera komponenty wspomagające naturalną odporność organizmu - probiotyk *Bifidobacterium breve M-16V* oraz prebiotyki w postaci krótkich i długich łańcuchów fruktoooligosacharydów scFOS/lcFOS, ma istotne znaczenie w leczeniu i zapobieganiu alergii poprzez modyfikację mikroflory. Zaburzenia składu i aktywności mikroflory przewodu pokarmowego odgrywają rolę w patogeniezie chorób alergicznych. Modyfikacje mikroflory przewodu pokarmowego poprzez zastosowanie probiotyków, prebiotyków lub synbiotyków są obiecującym, nowoczesnym podejściem zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu chorób alergicznych [23, 24,137].

6.3. Charakterystyka interwencji alternatywnych – mieszanki elementarne

Adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji będą produkty z grup limitowych 217.6, 217.7 oraz 217.9 dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla populacji niemowląt i dzieci. Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyk interwencji opcjonalnych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zestawienie informacji na temat interwencji alternatywnych – mieszanki elementarne

Preparat	Populacja	Wiek dziecka (waga w przybliżeniu)	Dawkowanie				Całkowita objętość (ml)	Poziom odpłatności/ Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Ref.
			Ilość posiłków w ciągu doby	Ilość wody (ml)	Liczba miarek na porcję				
Neocate Junior (o smaku neutralnym)	dla dzieci > 1 r.ż.	-	-	30	1 (7,3 g)	35	ryczałt/9,33	[124]	
			-	90	3 (21,9 g)	105			
			-	300	10 (73 g)	350			
Neocate Junior (o smaku truskawkowym)	dla dzieci > 1 r.ż.	-	-	30	1 (7,3 g)	35	ryczałt/10,21	[124]	
			-	90	3 (21,9 g)	105			
			-	300	10 (73 g)	350			
Neocate Junior (o smaku waniliowym)	dla dzieci > 1 r.ż.	-	-	30	1 (7,3 g)	35	ryczałt/10,21	[124]	
			-	90	3 (21,9 g)	105			
			-	300	10 (73 g)	350			
Neocate LCP	dla niemowląt	Noworodek (3,5 kg)	6-7	90	3	-	ryczałt/3,20	[69]	
		2 tygodnie (4 kg)	6	120	4	-			
		2 miesiące (5,5 kg)	5-6	150	5	-			
		3 miesiące (6 kg)	5	180	6	-			
		5 miesięcy (7,5 kg)	4-5	210	7	-			

Preparat	Populacja	Dawkowanie					Całkowita objętość (ml)	Poziom odpłatności/ Wysokość dopłaty świadczeniobiocy	Ref.
		Wiek dziecka (waga w przybliżeniu)	Ilość posiłków w ciągu doby	Ilość wody (ml)	Liczba miarek na porcję				
Nutramigen PURAMINO		7 miesięcy (8,5 kg)	4	210	7	-			
		10 miesięcy (9 kg)	4	240	8	-			
	dla niemowląt i dzieci	0-2 tygodnie (<3-3,5 kg)	6-7	90	3	100			
		2-4 tygodnie (3,5-4 kg)	5-6	120	4	130			
		1-2 miesiące (4-5 kg)	5	150	5	170			
		2-4 miesiące (5-6,5 kg)	4-5	180	6	200			
		4-6 miesięcy (>6,5 kg)	4	210	7	230			
		6 - 12 miesięcy (7,5-9,5 kg)	2-3*	240	8	260			
		> 1 roku (>9,5 kg)	2-3*	240	8	260			
								ryczałt/3,20	[125]
Nutramigen PURAMINO JUNIOR	dla dzieci > 1 r.ż.	**	**	30	1 (6,8 g)	**	ryczałt/3,20	[126]	

* Jeśli po 6 miesiącu życia nie wprowadzono jeszcze produktów uzupełniających właściwie do wieku, aby zabezpieczyć potrzeby żywieniowe niemowlęcia można zalecić 4 karmienia po 260 ml (8 miarek proszku na 240 ml wody), do ukończenia 12. miesiąca życia. Lekarz prowadzący powinien zawsze ocenić ile Nutramigen PURAMINO należy podać dziecku, w którego diecie produkty uzupełniające wprowadza się później/inaczej niż według zaleceń dla niemowląt zdrowych.

**Wytyczne żywieniowe: Rekomendowane dawkowanie, a także rozcielenia Nutramigen PURAMINO JUNIOR muszą być określone wyłącznie przez lekarza i zależą od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta, a także od udziału innych produktów w diecie dziecka (przy zaleceniu użycia miarki do odmierzenia proszku zalecane stężenie (1 kcal/1 ml) uzyskuje się po dodaniu 1 miarki proszku (6,8 g) do 30 ml wody)

Szczegółowe informacje dotyczące cen poszczególnych preparatów zamieszczono w analizie wpływu na budżet opracowanej przez Instytut Arcana w ramach Raportu HTA dla produktu Neocate Syneo w rozważanym wskazaniu klinicznym [70].

6.4. Wybór komparatora - podsumowanie

Mając na uwadze obowiązujące w Polsce regulacje prawne, wytyczne postępowania klinicznego, aktualną praktykę kliniczną (technologie najczęściej stosowane w warunkach polskich, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję) oraz listę preparatów objętych obecnie refundacją ze środków publicznych i stosowanych w analizowanym wskazaniu, **za adekwatny komparator** dla preparatu Neocate Syneo (AAF z synbiotykiem) uznano **dietę eliminacyjną mlekozastępczą dla niemowląt i dzieci z zastosowaniem mieszanek aminokwasowych (AAF) bez synbiotyku** (tj. dietę doustną, stosowaną pod nadzorem lekarza i/lub dietetyka).

7. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [2], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane korzyści zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

W ramach analizy efektywności klinicznej ujęto następujące **punkty końcowe** oceniające:

- **skuteczność kliniczną:**
 - ✓ odsetek pacjentów, u których wystąpiła tolerancja na mleko krowie,
 - ✓ odsetki *Bifidobacterium* i *Eubacterium rectale/Clostridium coccooides* (ER/CC) w kale,
 - ✓ wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i w kale,
 - ✓ odsetki *Clostridium histolyticum* i *Clostridium lituseburense* w kale,
 - ✓ wydzielnicza immunoglobulina A, eozynofilowe białko kationowe, kalprotektyna i alfa1-antytrypsyna w kale,
 - ✓ pH kału,
 - ✓ odsetek próbek kału w których wykryto: kwas walerianowy, kwas L- i D-mlekowy,
 - ✓ zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych: kwas propionowy, kwas masłowy, octan, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy,
 - ✓ zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD,
 - ✓ objawy skórne - liczba punktów (zaczerwienienie, sączenie, skorupienie/łuszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry),
 - ✓ objawy w obrębie układu oddechowego - liczba punktów (zatkany nos, kaszel, świszczący oddech),
 - ✓ objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe - liczba punktów (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się),
 - ✓ wyniki testu skórniego (SPT, ang. *skin prick test*),
 - ✓ kliniczna ocena objawów związanych z CMA,
 - ✓ parametry wzrostu (obwód głowy, Z-score obwodu głowy, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masy ciała/długości ciała, zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (Z-score) względem baseline, zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (Z-score) względem baseline),
 - ✓ kontynuacja stosowania mieszanki w trakcie trwania badania,
 - ✓ przeżycie,
 - ✓ ocena jakości życia,
- **profil bezpieczeństwa:**

- ✓ zdarzenia niepożądane (ogółem, poważne),
- ✓ zgony,
- ✓ ciężkość zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie),
- ✓ objawy ogólnoustrojowe,
- ✓ zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje i infestacje (ogółem),
- ✓ infekcje/infestacje prowadzące do hospitalizacji (poważne AE),
- ✓ spożycie mieszanki (średnie dzienne),
- ✓ poszczególne typy zdarzeń niepożądanych, m.in. ogólne zaburzenia pracy organizmu, AEs żołądkowo-jelitowe ogółem, biegunka, zaburzenia odporności, zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia w obrębie skóry),
- ✓ utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, wycofanie zgody, inne przyczyny),
- ✓ konieczność stosowania leków wspomagających (jakikolwiek, przeciwniektoryjne podawane systemowo, dermatologiczne, antybiotyki i chemioterapeutyki, przeciwgrzybicze, przeciwświądowe, środki antyseptyczne i dezynfekujące, kortykosteroidy - preparaty dermatologiczne, emolienty i inne środki ochronne na skórę),
- ✓ częstotliwość wypróżnień,
- ✓ konsystencja stolca, kolor stolca.

Szczegółowe definicje ww. punktów końcowych zamieszczono w analizie efektywności klinicznej dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego **Neocate Syneo** [71].

8. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranym komparatorem planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne, z grupą lub bez grupy kontrolnej.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji, metaanalizy i raporty HTA. W uzasadnionych przypadkach uwzględnione zostaną również źródła nieopublikowane czy rejestry badań klinicznych.

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

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate Syneo [mieszanka elementarna, mieszanka elementarna oparta o aminokwasy (ang. *amino acids formula*, AAF) + synbiotyki, tj. *Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyki i scFOS/lcFOS - krótkie i długie łańcuchy fruktooligosacharydów (ang. *short chain fructooligosaccharides/long chain fructooligosaccharides*) jako prebiotyki]] z mieszanką AAF bez synbiotyku, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności postępowania dietetycznego z udziałem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate Syneo, stanowiącego mieszankę elementarną AAF z dodatkiem synbiotyku, stosowanego u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu Neocate Syneo względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (mieszanka elementarna AAF bez synbiotyku) wybranego zgodnie z Wytycznymi HTA [2] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 roku [3].

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorem analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów bądź efektywności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku stosowania Neocate Syneo (AAF z dodatkiem synbiotyku) zamiast AAF bez synbiotyku bądź inkrementalny współczynnik efektywności kosztów ICER (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia po zastosowaniu interwencji ocenianej zamiast komparatora. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania

analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów.

Zgodnie z Wytycznymi HTA [2] w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3].

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wpływu na budżet płatników podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, mieszanki elementarnej AAF z dodatkiem synbiotyku, stosowanej w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych, jaką jest żywność specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate Syneo.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku produktu Neocate Syneo w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy jest zgodny z okresem obowiązywania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją (art. 11 ust. 3 Ustawy o refundacji [4]).

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje obecną sytuację, tj. brak refundacji żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate Syneo. W scenariuszu „nowym” analizy zostanie poddana sytuacja, w której produkt Neocate Syneo będzie finansowany ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu Neocate Syneo ze środków publicznych w uwzględnionej populacji docelowej.

10. PODSUMOWANIE APD - SCHEMAT PICOS

Kryteria selekcji badań dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o objęcie refundacją żywności specjalnego przeznaczenia medycznego **Neocate Syneo**, mieszanki elementarnej AAF z dodatkiem synbiotyku [1], stosowanej u niemowląt i dzieci w alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna, zdefiniowane według schematu PICOS na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie APD - kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.
Interwencja	Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego - mieszanka elementarna (ang. <i>amino-acid formula</i> , AAF) wzbogacona o synbiotyki (<i>Bifidobacterium breve M-16V</i> jako probiotyk + scFOS/lcFOS jako prebiotyk)
Komparator	Mieszanka elementarna oparta o aminokwasy (ang. <i>amino-acid formula</i> , AAF) bez synbiotyku
Wyniki	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpiła tolerancja na mleko krowie • odsetki <i>Bifidobacterium</i> i <i>Eubacterium rectale/Clostridium coccoides</i> (ER/CC) w kale • wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i w kale • odsetki <i>Clostridium histolyticum</i> i <i>Clostridium lituseburense</i> w kale • wydzielnicza immunoglobulina A, eozynofilowe białko kationowe, kalprotektyna i alfa1-antytrypsyna w kale • pH kału • odsetek próbek kału w których wykryto: kwas walerianowy, kwas L- i D-mlekowy • zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych: kwas propionowy, kwas masłowy, octan, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy • zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD • objawy skórne - liczba punktów (zaczerwienienie, śczenie, skorupienie/łuszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry) • objawy w obrębie układu oddechowego - liczba punktów (zatkany nos, kaszel, świszczący oddech) • objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe - liczba punktów (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się) • wyniki testu skórniego (SPT, ang. <i>skin prick test</i>) • kliniczna ocena objawów związanych z CMA • parametry wzrostu (obwód głowy, Z-score obwodu głowy, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masy ciała/długości ciała, zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (Z-score) względem <i>baseline</i>, zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (Z-score) względem <i>baseline</i>) • kontynuacja stosowania mieszanki w trakcie trwania badania • przeżycie

	<ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia <hr/> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (ogółem, poważne) • zgony • ciężkość zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie) • objawy ogólnoustrojowe • zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje i infestacje (ogółem, infekcje ucha itp.) • infekcje/infestacje prowadzące do hospitalizacji (poważne AE) • spożycie mieszanki (średnie dzienne) • poszczególne typy zdarzeń niepożądanych, m.in. ogólne zaburzenia pracy organizmu, AEs żołądkowo-jelitowe ogółem, biegunka, zaburzenia odporności, zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia w obrębie skóry) • utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, wycofanie zgody, inne przyczyny) • konieczność stosowania leków wspomagających (jakiegokolwiek, przeciwniektajne podawane systemowo, dermatologiczne, antybiotyki i chemioterapeutyki, przeciwgrzybicze, przeciwświądowe, środki antyseptyczne i dezynfekujące, kortykosteroidy - preparaty dermatologiczne, emolienty i inne środki ochronne na skórę) • częstotliwość wypróżnień • konsystencja stolca, kolor stolca
Typ badań	<p>Badania z randomizacją Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją) Przeglądy systematyczne</p>
Inne	<p>Badania opublikowane Badania nieopublikowane, rejestry badań klinicznych Publikacje pełnotekstowe (w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne) Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach - także w innych językach)</p>

11. PIŚMIENNICTWO

2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <https://www.aotm.gov.pl/> [dostęp: marzec 2021].
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> [dostęp: kwiecień 2021].
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696; Opracowano na podstawie t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 357, 945, 1493.1875, 2401, z 2021 r. poz. 159.) <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> [dostęp: marzec 2021].
5. Rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2016/128 z dnia 25 września 2015 r. uzupełniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 w odniesieniu do szczegółowych wymogów dotyczących składu żywności specjalnego przeznaczenia medycznego oraz informacji na jej temat, https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_del/2016/128/oj/pol [dostęp: marzec 2021].
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. [Załącznik do obwieszczenia [xlsx], zakładka A2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym; Grupa limitowa: 217.6, 217.7, 217.9].
7. Boyce JA, Guidelines for diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID – Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: S1-58.
8. Samoliński B, Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce, *Alergologia Polska*, 2014: 10-18.
9. Bodajko-Grochowska A, Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i leczeniu chorób alergicznych u dzieci w świetle aktualnych wytycznych. Część 1 - alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2014, 8(1): 14-20.
10. Michalczuk M, Nietolerancje pokarmowe, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 2010, 6(3): 189-193.
11. Wąsik M, Reakcje alergiczne na mleko krowie: patomechanizm, strategie diagnostyczne i terapeutyczne, możliwości indukcji tolerancji pokarmowej, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2018; 72: 339-349.
12. Horvath A, Nadwrażliwość na pokarmy - ABC lekarza praktyka, *Terapia*, 2017, 6: 42-48.
13. Marko M, Co znajduje się w mieszankach mlekozastępczych dla niemowląt i małych dzieci z alergią na białka mleka krowiego? Przegląd i podsumowanie aktualnych informacji, *Terapia*, 2018, 9: 46-56.
14. Boznański A, Rola białek mleka krowiego w wyzwalaniu niepożądanych reakcji pokarmowych u dzieci, *Alergia*, 2001, 4(7): 200.
15. Allen K, Food allergies in childhood, *Med J Australia*, 2006, 185(7): 394-400.
16. Marek K, Alergia pokarmowa u dzieci, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2013, 7(6): 349-354.
17. Buczyłko K, Nie tylko alergeny - mleko krowie, *Alergia*, 2018, 2: 18-24.
18. Błażowski Ł, Alergia na białka mleka krowiego - teoria i praktyka. Część I. Obraz kliniczny i zasady rozpoznawania, *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2017, t. 14: 695-703 (a).
19. Skypala I, Nadwrażliwość pokarmowa - alergia i nietolerancja pokarmowa, 2010: 53-57.
20. Dadas-Stasiak E, Najczęściej występujące przyczyny i rodzaje alergii u dzieci w świetle aktualnej epidemiologii, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 2010, 6 (2): 92-99.
21. Krauze A, Alergia na białko mleka krowiego - postaci kliniczne, *Alergia Astma Immunologia*, 2015, 20(1): 12-16.
22. „Alergia na mleko - przejściowy problem okresu niemowlęcego czy zapowiedź kolejnych chorób?” Debata ekspercka zorganizowana przez redakcję Polityki Zdrowotnej, Warszawa, 15 lipca 2019, [dostęp: marzec 2021].
23. Szajewska H, Synbiotyki w leczeniu i zapobieganiu chorobom alergicznym - aktualne dane, *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2018, t. 15: 761-767 (a).
24. Szajewska H, Mikrobiota i jej modyfikacje. Postępy pediatrii, *Medycyna Praktyczna/Pediatrics*, 2018, 1: 27-32 (b).
25. Cukrowska B, Programowanie mikrobiotyczne i żywieniowe - znaczenie mikrobiomu i wczesnej ekspozycji na potencjalne alergeny pokarmowe w rozwoju lergii, *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2018, t. 15: 449-457 (a).

26. Gałęcka M, Znaczenie mikrobioty jelitowej w kształtowaniu zdrowia człowieka - implikacje w praktyce lekarza rodzinnego, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2018, 12(2): 50-59.
27. Fox AT, A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial, *Clinical and translational allergy*, 2019, 9: 5 (a).
28. Wąsowska-Królikowska K, Nowe możliwości diagnostyki w alergii na pokarmy, *Family Medicine & Primary Care Review*, 2013, 15(2): 257-261.
29. Majsiak E, Występowanie sIgE wobec białek mleka krowiego - korzyści z zastosowania diagnostyki molekularnej, *Alergia*, 2018, 2: 32-36.
30. Czerwionka-Szaflarska M, Alergia na białka mleka krowiego w praktyce pediatrycznej – praktyczne aspekty stosowania silnych hydrolizatów i mieszanek elementarnych, *Standardy Medyczne/Pediatrya*, 2018, t. 15: 71-76.
31. Horvath A, Wywiad żywieniowy ukierunkowany na alergię - polska wersja ankiety Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, *Terapia*, 2018, t. 15: 25-45.
32. Krogulska A, Diety eliminacyjne w diagnostyce i leczeniu alergii na białka mleka krowiego, *Standardy Medyczne/Pediatrya*, 2016, t. 13: 957-965.
33. Kaczmarek M, Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży, *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2011, 28(supl. 2): 1-115.
34. Vandenas Y, Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants, *Arch Dis Child*, 2007, 92: 902-908.
35. Gackowska M, Atopowe zapalenie skóry - wskazówki diagnostyczno-żywieniowe, *Food Forum*, 2017, 3(19): 80-89.
36. Rymarczyk B, Alergia pokarmowa, *Lekarz POZ* 5/2018.
37. Wopereis H, The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis, *Pediatric allergy and immunology*, 2014, 25(5): 428-38.
38. Canani R, Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants, *ISME journal*, 2016, 10(3): 742-50.
39. Candy DCA, A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants, *Pediatric research*, 2018, 83(3): 677-686.
40. Azad MB, Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life, *Clinical and experimental allergy*, 2015, 45(3): 632-43.
41. Huang YJ, The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 139(4): 1099-1110.
42. Cukrowska B, Mikrobiom jelitowy a pre-, pro- i postbiotyki w pytaniach i odpowiedziach, *Standardy Medyczne/Pediatrya*, 2019, t. 16: 373-378.
43. Harvey BM, Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with symbiotic, *Pediatric research*, 2014, 75: 343-51.
44. Vieira MC, A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy, *BMC Pediatr* 2010, 10: 25.
45. du Toit G, Identifying and managing cow's milk protein allergy, *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2010, 95: 134-44.
46. Cukrowska B, Marsz alergiczny – od alergii pokarmowej do astmy oskrzelowej, *Forum Pediatryi Praktycznej*, 1 czerwca 2018, NR 8 (Kwiecień 2016) (b).
47. Burks WA, Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants, *Pediatric Allergy and Immunology*, 2015, 26: 316-322.
48. Furmaga-Jabłońska W, Profilaktyka alergii na pokarmy ze szczególnym uwzględnieniem alergii na białka mleka krowiego, *Standardy Medyczne/Pediatrya*, 2019, t. 16: 363-370.
49. Santos A, Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy, *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21: 1127-34.
50. Kaczmarek M, Aspekty epidemiologiczne, kliniczne i społeczne alergii pokarmowej. Część III Aspekty społeczne alergii Pokarmowej, *Przegląd pediatryczny*, 2009, 39(2): 139-142.
51. LeBovidge JS, Development of a preliminary questionnaire to assess parental response to children's food allergies, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2006, 96: 472-477.
52. Miles S, A framework for measuring costs to society of IgE-mediated food allergy, *Allergy*, 2005, 60: 996-1003.
53. Mills ENC, The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe, *Allergy*, 2007, 62: 717-722.

54. Błażowski Ł, Alergia na białka mleka krowiego - teoria i praktyka. Część II. Zasady leczenia dietetycznego – znaczenie mieszanek aminokwasowych, *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2017, t.14: 704-712 (b).
55. Hill DJ, The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review, *Clin Exp Allergy*, 2007, 37: 808-22.
56. Henriksen C, Nutrient intake among two-year-old children on cows' milk-restricted diets, *Acta Paediatr*, 2000, 89: 272-8.
57. Noimark L, Nutritional problems related to food allergy in childhood, *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19: 188-95.
58. Fox AT, Food allergy as a risk factor for nutritional rickets, *Pediatr Allergy Immunol*, 2004, 15: 566-9.
59. Mofidi S, Nutritional management of pediatric food hypersensitivity, *Pediatrics*, 2003, 111 (6 Pt 3): 1645-53.
60. Kaczmarek M, Lecznice zastosowanie mieszanek mlekozastępczych w alergii na białka mleka krowiego oraz alergii wielopokarmowej w wieku rozwojowym, *Pediatrics Polska*, 2017, 92(5): 475-484.
61. Gupta R, The Prevalence, Severity, and Distribution of Childhood Food Allergy in the United States, *Pediatrics*, 2011, 128(1): 9-17.
62. Medycyna Praktyczna, Dieta eliminacyjna najskuteczniejsza w leczeniu alergii pokarmowej, <https://www.mp.pl/pacjent/alergie/aktualnosci/162081,dieta-eliminacyjna-najskuteczniejsza-w-leczeniu-alergii-pokarmowej>, 05.04.2017 [dostęp: marzec 2021].
63. Małaczyńska T., Leczenie dietetyczne dzieci z alergią na białka mleka krowiego, *Alergia Astma Immunologia*, 2015, 20 (1): 24-34.
64. Pawłowicz MB, Preparaty mleka modyfikowanego i mlekozastępcze w żywieniu dzieci, *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2015, t. 12: 551-558.
65. Żywnienie niemowląt i małych dzieci. Zasady postępowania w żywieniu zbiorowym pod red. Weker H. i Barańskiej M., Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, grudzień 2014.
66. Kaczmarek M, Hypersensitivity to hydrolyzed cow's milk protein formula in infants and young children with atopic eczema/dermatitis syndrome with cow's milk protein allergy, *Rocz. Akad. Med. Białymst.*, 2005, 50: 274-278.
67. Kaczmarek M, Therapeutic and nutritional applications of amino acid-based elemental formulas in children with food allergies: a preliminary report, *Post Dermatol Alergol*, 2012, XXIX (2): 86-93 (a).
68. Agostoni C, Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 42: 352-361.
69. Charakterystyka środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate LCP, <https://neocate.com.pl/wp-content/uploads/2020/04/NeocateLCP-list-zmiana-rodzice-200323.pdf> [dostęp: marzec 2021].
70. [Redacted]
71. [Redacted]
72. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) Nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących codzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające dyrektywę Rady 92/52 EWG, dyrektywy Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0609&from=PL> [dostęp: kwiecień 2021]
73. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia., Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225., Opracowano na podstawie t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 2021 t.j. (Akt posiada tekst jednolity) <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20061711225/U/D20061225l.pdf> [dostęp: kwiecień 2021]
74. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381., Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 944, 1493, 2112, z 2021 r. poz. 97. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381l.pdf> [dostęp: kwiecień 2021]
75. AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp: kwiecień 2021]
76. PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/amino-acid-synthetic-formula-psd-march-2020.pdf> [dostęp: kwiecień 2021]
77. CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://www.cadth.ca/> [dostęp: kwiecień 2021]
78. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/> [dostęp: kwiecień 2021]
79. SMC, Scottish Medicines Consortium, <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [dostęp: kwiecień 2021]

80. AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> [dostęp: kwiecień 2021]
81. HAS, Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr> [dostęp: kwiecień 2021]
82. IQWIG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/> [dostęp: kwiecień 2021]
83. SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/en/> [dostęp: kwiecień 2021]
84. PTAC, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [dostęp: kwiecień 2021]
85. PHARMAC, Pharmaceutical Management Agency, <http://pharmac.govt.nz/>; https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCI_A_HP_Guide_CMA_Milk_Substitutes_2020.pdf; <https://schedule.pharmac.govt.nz/ScheduleOnline.php?osq=Neocate> [dostęp: kwiecień 2021]
86. PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme, <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/11331J-11340W-11343B> [dostęp: kwiecień 2021]
87. DMA, Danish Medicines Agency, <http://laegemiddelstyrelsen.dk/> [dostęp: kwiecień 2021]
88. CVZ, College voor Zorgverzekeringen, <http://www.medicijnkosten.nl/> [dostęp: kwiecień 2021]
89. AIF, Agenzia Italiana del Farmacia, <http://www.agenziafarmaco.it/en/> [dostęp: kwiecień 2021]
90. MSCBS, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, <https://www.msbs.gob.es/> [dostęp: kwiecień 2021]
91. MPD, Medical Product Database, <http://www.kela.fi/web/en> [dostęp: kwiecień 2021]
92. ODD, Open Drug Database, <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/> [dostęp: kwiecień 2021]
93. HC, Health Canada, www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php [dostęp: kwiecień 2021]
94. Luyt D, BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy, *Clin Exp Allergy*, 2014, 44: 642-672.
95. Koletzko S, Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55: 221-229.
96. Fiocchi A, World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; Suppl 21: 1-125.
97. Cuello-Garcia CA, World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics, *World Allergy Organ J*, 2016, 1: 10.
98. Burks AW, NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population, *Pediatrics*, 2011, 128(5): 955-965.
99. Burks AW, ICON: food allergy, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, 129: 906-920.
100. Walsh J, Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline, *Br. J. Gen. Pract.*, 2011, 61(588): 473-475.
101. Margol-Szczerbicka A, Postępowanie żywieniowe i monitorowanie niemowląt i dzieci z alergią na pokarmy. Stanowisko Italian Society of Pediatric Nutrition oraz Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement, *Medycyna Praktyczna/Alergologia*, 2014, <https://www.mp.pl/alerlogia/wytyczne/103822,postepowanie-zywieniowe-i-monitorowanie-niemowlat-i-dzieci-z-alergia-na-pokarmy> [dostęp: marzec 2021].
102. Szajewska H, Zasady żywienia zdrowych niemowląt. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, *Standardy Medyczne Pediatria*, 2014, 11: 321-338.
103. Fox A, et al, An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline, *Clinical Translation Allergy*, 2019, 9:40 (b).
104. Fiocchi A, World Allergy Organization-McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): Probiotics, *World Allergy Organization Journal*, 2015, 8: 4.
105. Gliński W., et al., Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry, *Przewodnik Lekarza*, 2004, 28-49.
106. Host A., Allergy testing in children why, who and how?, *Allergy* 2003; 58: 559-569.
107. Isolauri E., Breast-feeding of allergic infants, *J. Pediatr* 1999; 134: 27-32.
108. Novembre E., Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood, *Allergy* 2001; 56: 105-108.
109. SCORAD, nośnik papierowy, arkusz, <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/pl/dla-profesjonalistow-sektora-zdrowia/scorad-po-scorad/scorad> [dostęp: marzec 2021].
110. [No authors listed], Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.
111. Lifschitz C., Wpływ diety eliminacyjnej na stan odżywienia oraz zaburzenia wzrastania u dzieci z alergią na pokarm/Nutritional and growth consequences of dietary restrictions in children with food allergies, *Standardy Medyczne/Pediatria*, 2015,12:191-196.

112. Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego objętych refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/032/ORP/U_5_80_140128_opinia_34_gr_limit_art15.pdf [dostęp: kwiecień 2021].
113. Ukleja–Sokołowska N, Epidemiologia i naturalny przebieg alergii na białka mleka krowiego, *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (1): 05-11.
114. Nowicki R.J, et al, Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy, *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 2019, 106: 354-371.
115. Nance C.L, et al, The Role of the Microbiome in Food Allergy: A Review, *Children* 2020, 7, 50.
116. Rook, G.A.W. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012, 42: 5-15.
117. Foong Ru-Xin, Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy, *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 00: 1-11.
118. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Probiotics and prebiotics, February 2017.
119. World Health Organization, Infant and young child feeding, 24 August 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding#:~:text=WHO%20and%20UNICEF%20recommend%3A,years%20of%20age%20or%20beyond> [dostęp: marzec 2021].
120. Krogulska A. Indukcja tolerancji w alergii na pokarmy, *Alergia Astma Immunologia* 2020, 25(1): 8-18.
121. Limpitikul W, Validation and Reliability of the Thai version of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form (FAQLQ-PF), *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020, DOI 10.12932/AP-030220-0755.
122. Wiernicka A., et al, Alergia pokarmowa – aktualny stan wiedzy, *Pediatrics po dyplomie*, 2016, 03, <https://podyplomie.pl/pediatrics/22144,alergia-pokarmowa-aktualny-stan-wiedzy> [dostęp: marzec 2021].
123. The Milk Allergy in Primary Care (MAP) Guideline 2019, <https://gpifn.org.uk/imap/> [dostęp: marzec 2021].
124. Charakterystyka środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate JUNIOR o smaku neutralnym, waniliowym i truskawkowym, <https://neocate.com.pl/o-neocate/neocate-junior/> [dostęp: marzec 2021].
125. Charakterystyka środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Nutramigen PURAMINO <https://www.nutramigen.pl/produkty/ciezka-alergia-na-bialko-mleka-krowiego/nutramigen-puramino/> [dostęp: marzec 2021].
126. Charakterystyka środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Nutramigen PURAMINO JUNIOR <https://www.nutramigen.pl/produkty/ciezka-alergia-na-bialko-mleka-krowiego/nutramigen-puramino-junior/> [dostęp: marzec 2021].
127. Żywnienie dzieci w żłobkach. Praktyczne wprowadzenie aktualnych norm i zaleceń Według aktualnych norm żywienia dla populacji Polski z 2017 r. Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie, <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/05/%C5%BBywnienie-dzieci-w-%C5%BC%C5%82obkach-poradnik.pdf> [dostęp: marzec 2021].
128. Kaczmarek M, Alergia wielopokarmowa w wieku dziecięcym – aktualny problem kliniczny, diagnostyczny i leczniczy, *Gastroenterologia praktyczna*, 2012, tom IV, 23-31 (b).
129. Pituch-Zdanowska A., Albrecht P., Alergia na białka mleka krowiego u dzieci. Czy rodzaj stosowanego hydrolizatu może wpłynąć na marsz alergiczny? *Pediatrics interdyscyplinarna*, 27 lutego 2020, NR 31 (Luty 2020), <https://forumpediatrici.pl/arttykul/alergia-na-bialko-mleka-krowiego-u-dzieci-1> [dostęp: marzec 2021].
130. ASCIA 2020, <https://www.allergy.org.au/hp/papers/guide-for-milk-substitutes-cows-milk-allergy> [dostęp: marzec 2021].
131. EAACI, Muraro A., et al, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy, *Allergy*, 2014, 69: 1008-1025.
132. NICE UK, Venter C, et al, Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide, *Clinical and Translational Allergy* 2013, 3:23.
133. NICE CKS—cow's milk allergy in children, 2 April 2020, <https://www.guidelines.co.uk/paediatrics/nice-cks-cows-milk-allergy-in-children/455249.article> [dostęp: marzec 2021].
134. NHS, Guidance on the diagnosis and management of cow's milk allergy in infants and children, 2018, https://www.nottsapc.nhs.uk/media/1065/apc-full_nottinghamshire_guidelines-update-final-1016.pdf [dostęp: marzec 2021].
135. Cudowska B., Jak długo stosować preparaty aminokwasowe w diagnostyce i leczeniu dzieci z alergią na białka mleka krowiego? *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2019, t.16: 237-244.

136. Szajewska H., Andrea H., Błażowski Ł., et al, Probiotyki, prebiotyki, synbiotyki w zapobieganiu chorobom alergicznym i ich leczeniu – stanowisko Grupy Ekspertów, Standardy Medyczne/Pediatrica, 2020, t.17: 733-735.
137. Szajewska H., Andrea H., Błażowski Ł., et al, Rola modyfikacji mikrobioty w zapobieganiu chorobom alergicznym i ich leczeniu, Standardy Medyczne/Pediatrica, 2020, t.17: 737-751.
138. Sarnecki J., Bezpieczeństwo stosowania częściowo fermentowanego mleka modyfikowanego wzbogaconego w prebiotyki, Standardy Medyczne/Pediatrica, 2020, T. 17: 135-137.
139. Świerczyńska-Krępa M., Czy alergii można zapobiec?, 07.11.2012, <https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/wartowiedziec/57550,czy-alergii-mozna-zapobiec> [dostęp: marzec 2021].
140. Bartuzi Z., Rola flory bakteryjnej jelit w rozwoju alergii na pokarmy, Alergia, 2016, 2: 5-10.
141. NHS 2020, Information for Clinicians, Cow's Milk Protein Allergy: Diagnosis and Management in Infants, https://www.ruh.nhs.uk/for_clinicians/departments_ruh/paediatric/documents/PAEDS-045_Milk_Allergy_guideline.pdf [dostęp: kwiecień 2021]
142. NHS 2019, South East London Guideline for the Management of cows' milk protein allergy in Primary Care, <https://www.lambethccg.nhs.uk/news-and-publications/meeting-papers/south-east-london-area-prescribing-committee/Documents/Clinical%20guidelines%20and%20pathways/Management%20of%20cows%20milk%20protein%20allergy%20in%20Primary%20Care%20Apr%202019.pdf> [dostęp: kwiecień 2021]

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Manifestacje kliniczne alergii na pokarm [12]	15
Tabela 2. Postacie kliniczne: łagodna, umiarkowana i ciężka CMA [18, 20, 32, 33, 122]	15
Tabela 3. Dane literaturowe dotyczące odsetka niemowląt i dzieci, u których odnotowano wystąpienie alergii na białko mleka krowiego.....	23
Tabela 4. Czas stosowania preparatów aminokwasowych (mieszanek elementarnych) w celu diagnostycznym i terapeutycznym [135].....	29
.....	
.....	
.....	
Tabela 8. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji (08.04.2021 r.)	42
Tabela 9. Dane na temat decyzji refundacyjnych dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Neocate Syneo - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 08.04.2021 roku	43
Tabela 10. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla Neocate Syneo	46
Tabela 11. Zestawienie informacji na temat interwencji alternatywnej – mieszanki elementarne.....	49
Tabela 12. Podsumowanie APD - kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS	57

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Wywiad żywieniowy ukierunkowany na alergię – wersja pediatryczna [31].....	12
Rysunek 2. Zjawisko „marszu alergicznego” [139].	18
Rysunek 3. Algorytm diagnostyki i postępowania w CMA – postać ciężka [32].	27

14.2. Wskaźnik SCORAD

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION <hr/> PHYSICIAN <hr/>																
Last Name First Name <hr/>		Topical Steroid used: Potency (brand name) <input style="width: 100%;" type="text"/> Amount / Month <input style="width: 50%;" type="text"/> (6) Number of flares / Month <input style="width: 50%;" type="text"/>																
Date of Birth: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> DD/MM/YY Date of Visit: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>																		
Figures in parenthesis for children under two years																		
A: EXTENT Please indicate the area involved <input style="width: 100%;" type="text"/>																		
B: INTENSITY <input style="width: 100%;" type="text"/>		C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS <input style="width: 100%;" type="text"/>																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">CRITERIA</th> <th style="width: 50%;">INTENSITY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Erythema</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Edema/Papulation</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Cooing/crust</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Dryness *</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> </tbody> </table>	CRITERIA	INTENSITY	Erythema	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Edema/Papulation	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Cooing/crust	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Excoriation	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Lichenification	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Dryness *	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 100%;">MEANS OF CALCULATION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INTENSITY (ITD)S (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas</td> </tr> </tbody> </table>		MEANS OF CALCULATION	INTENSITY (ITD)S (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas
CRITERIA	INTENSITY																	
Erythema	<input style="width: 100%;" type="text"/>																	
Edema/Papulation	<input style="width: 100%;" type="text"/>																	
Cooing/crust	<input style="width: 100%;" type="text"/>																	
Excoriation	<input style="width: 100%;" type="text"/>																	
Lichenification	<input style="width: 100%;" type="text"/>																	
Dryness *	<input style="width: 100%;" type="text"/>																	
MEANS OF CALCULATION																		
INTENSITY (ITD)S (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas																		
SCORAD A/5+7B/2+C <input style="width: 100%;" type="text"/>																		
Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)		PRURITUS (0to10) <input style="width: 100%;" type="text"/> 0 10 SLEEP LOSS (0to10) <input style="width: 100%;" type="text"/> 0 10																
TREATMENT: <input style="width: 100%;" type="text"/>																		
REMARKS: <input style="width: 100%;" type="text"/>																		