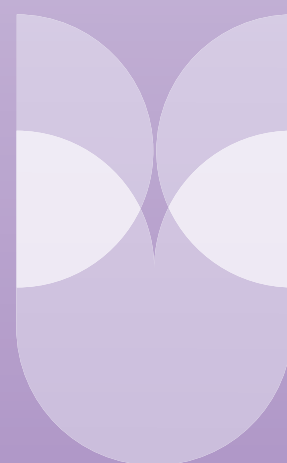


**INNOWACJE
PODĄŻAJĄCE ZA NAUKĄ:
SYNBIOTYKI**



**DZIAŁANIE UDOWODNIONE
LICZNYMI BADANIAMAMI**

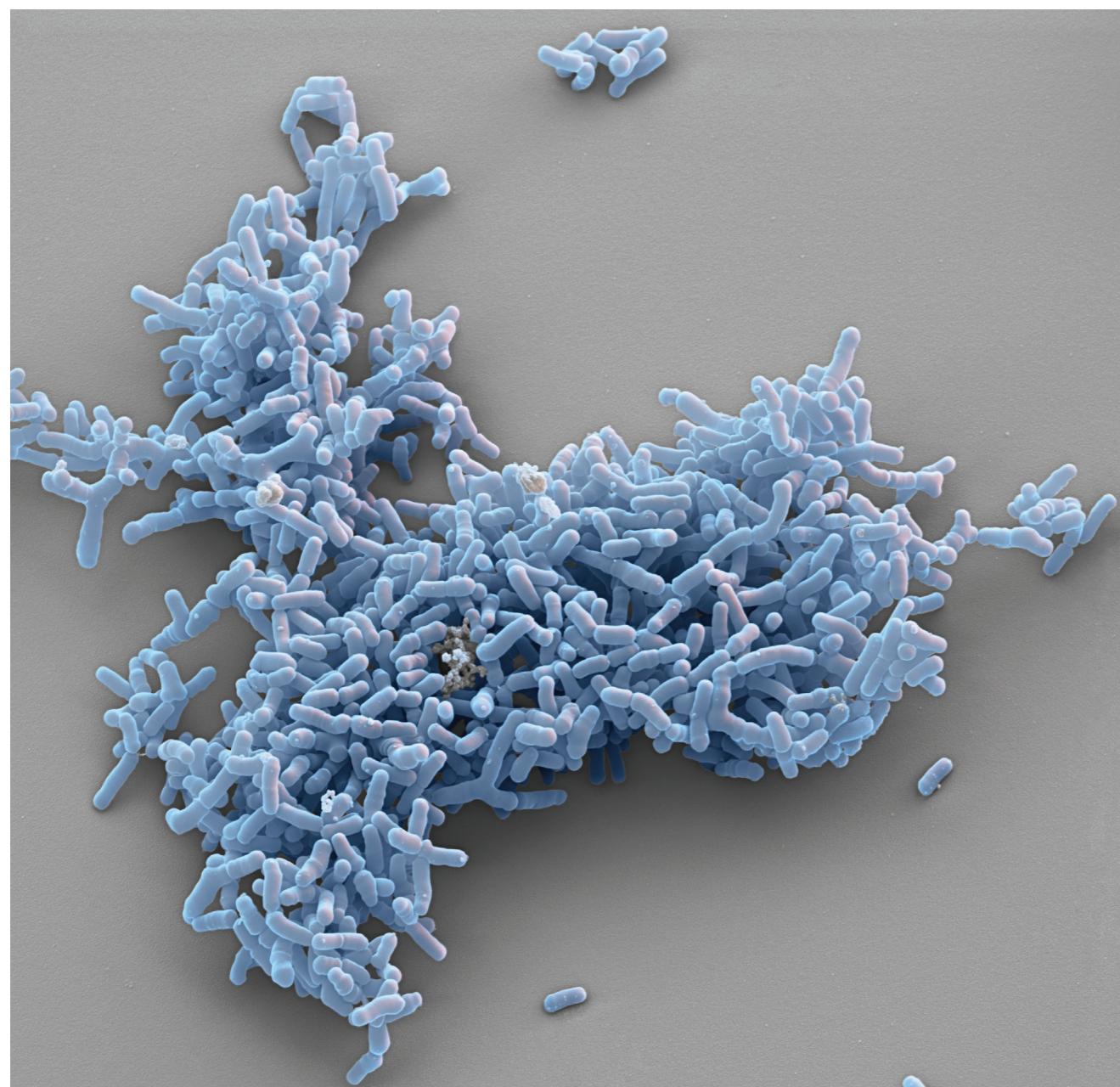


BADANIA OPARTE NA SILNYCH DOWODACH leżą u podstaw każdej naszej innowacji

Od 1896 roku Nutricia jest głęboko zaangażowana w odkrywanie nowych horyzontów w żywieniu, aby oferować produkty dopasowane do potrzeb żywieniowych na różnych etapach życia.

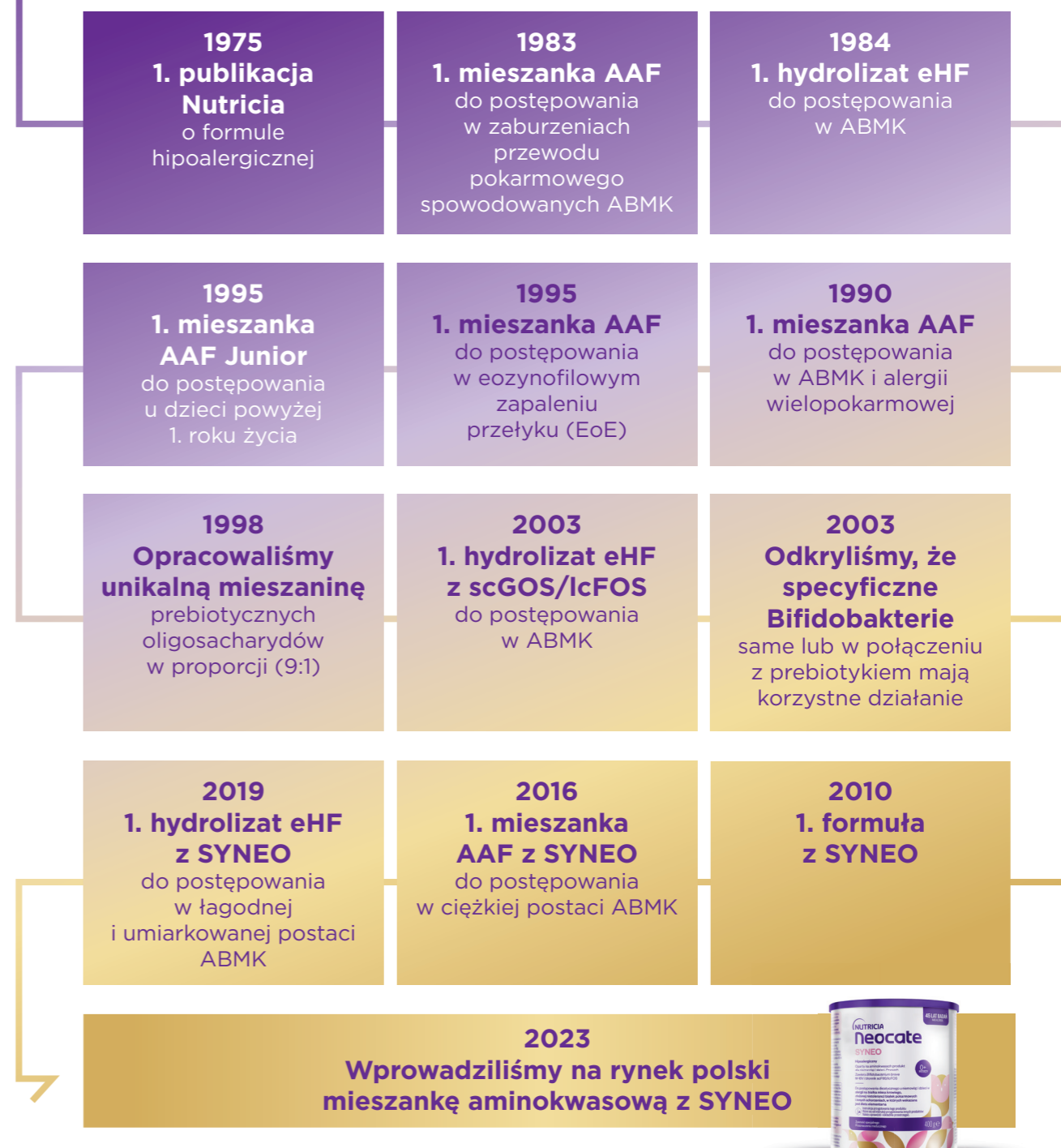
Współpracując z naukowcami, szpitalami, uniwersytetami Nutricia wykorzystuje najnowsze doniesienia do opracowywania **innowacyjnych produktów opartych na dowodach naukowych**.

Nutricia Research to 700 pełnych pasji pracowników posiadających wiedzę specjalistyczną w dziedzinie medycyny, nauk o żywności, technologii, aby opracowywać **rozwiązania żywieniowe, które najlepiej odpowiadają potrzebom małych pacjentów**.



Neocate
SYNEO

W centrach badawczych Nutricia Research od lat inicjowane i prowadzone są **badania naukowe w obszarze interwencji żywieniowych o dużym znaczeniu dla rozwoju mikrobioty**, dotyczące prebiotyków, probiotyków i synbiotyków. Prowadzone programy badawcze mają na celu m.in. ocenę ich skuteczności w postępowaniu w alergii na białka mleka krowiego.



SKUTECZNA I NAJBARDZIEJ INNOWACYJNA* FORMUŁA OPRACOWANA Z MYŚLĄ O KLUCZOWYCH POTRZEBACH ŻYWIENIOWYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ABMK

FORMUŁA Z SYNBIOTYKIEM O DZIAŁANIU UDOWODNIONYM NAUKOWO¹⁻⁷

- ✓ Wspierana przez szeroko zakrojony program badań klinicznych
- ✓ 45 lat badań nad alergią
- ✓ 10 lat badań nad Syneo z udziałem 1500 niemowląt



0+
MIESIĘCY

- ✓ OD URODZENIA
- ✓ SKUTECZNOŚĆ DZIAŁANIA
W ALERGI I DOBRA TOLERANCJA¹⁻⁵
- ✓ WSPARCIE WZROSTU
I ROZWOJU^{1,4}
- ✓ OGRANICZENIE WYSTĘPOWANIA
INFEKCJI²⁻⁴ I HOSPITALIZACJI
Z NIMI ZWIĄZANYCH³ ORAZ
ZMNIEJSZENIE UŻYCIA LEKÓW^{2,4-7}



WSKAZANIE REFUNDACYJNE: „POSTĘPOWANIE DIETETYCZNE
W CIĘŻKIEJ ALERGI NA BIAŁKA MLEKA KROWIEGO ORAZ ZŁOŻONEJ NIETOLERANCJI
BIAŁEK POKARMOWYCH U PACJENTÓW DO UKOŃCZENIA 18. ROKU ŻYCIA”⁸

* Wśród mieszanek aminokwasowych dostępnych w Polsce z uwagi na zawartość synbiotyku Syneo

BADANIA PRZEDKLINICZNE

Badania przedkliniczne były naszym pierwszym ważnym krokiem, który pozwolił, na podstawie uzyskanych wyników, podjąć decyzję o zakwalifikowaniu kompozycji Syneo do dalszej oceny i włączeniu jej do kolejnych faz badań klinicznych.

BADANIA PRZEDKLINICZNE POZWOLIŁY NAM UDOWODNIĆ, ŻE:

- ✓ *Bifidobacterium breve* M-16V to szczep o silnym działaniu przeciwalergicznym¹.
- ✓ Unikalna kompozycja scFOS/lcFOS + *B. breve* M-16V ma właściwości immunomodulacyjne².

BADANIE PRZEDKLINICZNE POTWIERDZA: *Bifidobacterium breve* M-16V to szczep o działaniu przeciwalergicznym

Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study.

Hougee S, Vriesema AJ, Wijering SC, Knippels LM, Folkerts G, Nijkamp FP, Knol J, Garssen J.

Int Arch Allergy Immunol. 2010;151(2):107-17.

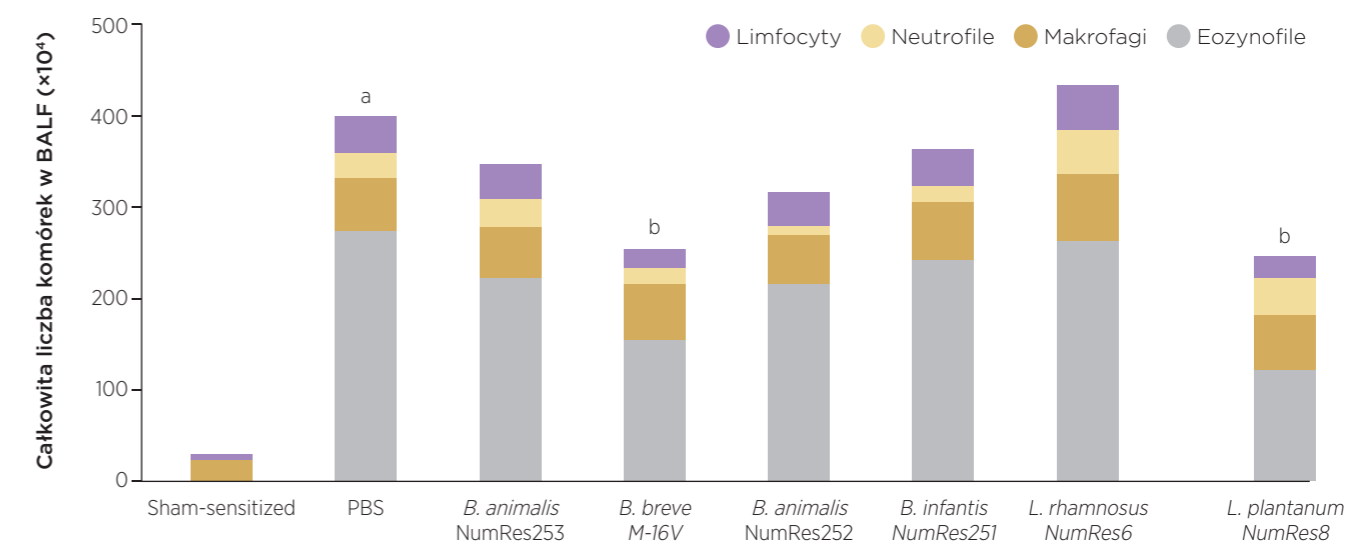
Tło: Dowody potwierdzające istotną rolę mikrobioty jelitowej w występowaniu zaburzeń alergicznych doprowadziły do koncepcji stosowania probiotyków jako potencjalnej terapii przeciwalergicznej. Celem tego badania było wybranie szczepu bakteryjnego o najlepszym działaniu przeciwalergicznym spośród panelu 6 szczepów bakteryjnych w modelu mysim astmy alergicznej indukowanej ovalbuminą (OVA).

Metody: Myszy BALB/c uczulone na OVA były doustnie podawane następującymi bakteryjnymi szczepami: *Bifidobacterium breve* M-16V, *B. infantis* NumRes251, *B. animalis* NumRes252 i NumRes253, *Lactobacillus plantarum* NumRes8 oraz *L. rhamnosus* NumRes6. Po prowokacji OVA w drogach oddechowych odpowiedź zapalną oceniano w płucach. Stan zapalny płuc oceniano poprzez analizę popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF) pod kątem obecności eozynofili, neutrofilów, makrofagów i limfocytów oraz poziomów interleukiny 4, interleukiny 5, interleukiny 10 oraz interferonu- γ . Mierzono także poziomy swoistych przeciwciał OVA: IgE, IgG1 oraz IgG2a w surowicy. Następnie oceniono wpływ podanych szczepów *B. breve* M-16V i *L. plantarum* NumRes8 na ostre reakcje skórne po ekspozycji na OVA.

Wyniki: Spośród panelu 6 szczepów: *B. breve* M-16V oraz *L. plantarum* NumRes8 hamowały odpowiedź na metacholinę, redukowały liczbę eozynofiliów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych, zmniejszały poziom swoistego IgE przeciw OVA oraz poziom swoistego OVA-IgG1. Pozostałe szczepy nie wykazywały wszystkich tych efektów jednocześnie.

***B. breve* M-16V, ale nie *L. plantarum* NumRes8, obniżało poziomy interleukiny 4, interleukiny 5 oraz interleukiny 10. Dodatkowo *B. breve* M-16V, ale nie *L. plantarum* NumRes8, zmniejszało ostre alergiczne reakcje skórne na OVA.**

Zapalenie płuc manifestujące się napływem określonych leukocytów do popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF)

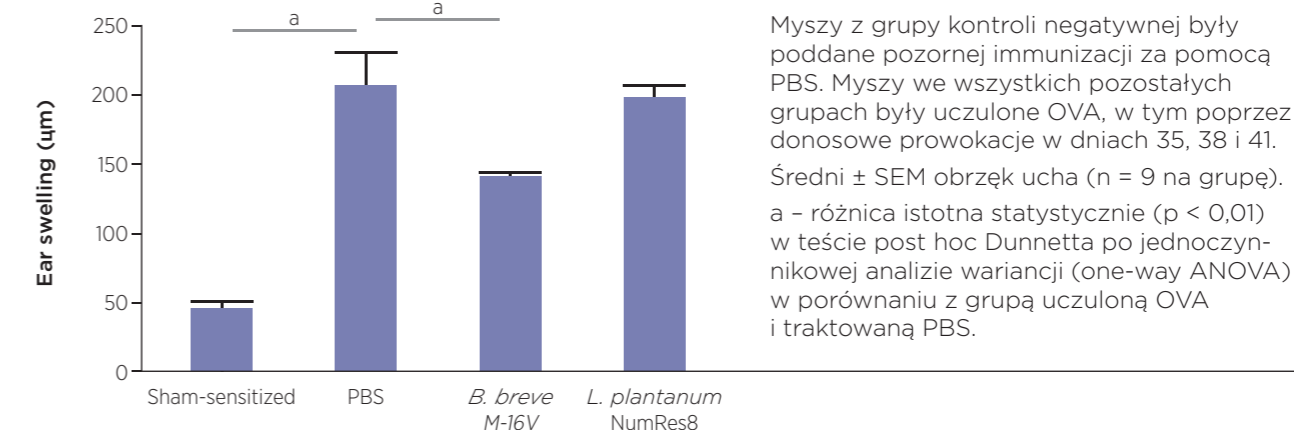


Myszy z grupy kontroli negatywnej zostały poddane pozornej immunizacji (sham-sensitized) za pomocą PBS. Myszy we wszystkich pozostałych grupach były uczulane i prowokowane OVA. Grupa kontroli pozytywnej otrzymywała PBS, a różne grupy testowe otrzymały doustnie różne szczepy bakteryjne.

a - różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą poddaną pozornej immunizacji;

b - różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu z myszami uczulonymi i traktowanymi PBS.

Ostre alergiczne reakcje skórne wyrażone obrzękiem ucha 1 godzinę po wstrzyknięciu OVA w małżowinę uszną w 42. dniu.



Myszy z grupy kontroli negatywnej były poddane pozornej immunizacji za pomocą PBS. Myszy we wszystkich pozostałych grupach były uczulone OVA, w tym poprzez donosowe prowokacje w dniach 35, 38 i 41. Średni \pm SEM obrzęk ucha ($n = 9$ na grupę). a - różnica istotna statystycznie ($p < 0,01$) w teście post hoc Dunnetta po jednoczynnikowej analizie wariancji (one-way ANOVA) w porównaniu z grupą uczuloną OVA i traktowaną PBS.

Wniosek: *B. breve* M-16V został zidentyfikowany jako najsilniej działający szczep o właściwościach przeciwalergicznym.

BADANIE PRZEDKLINICZNE POTWIERDZA: *B. breve* M-16V w połączeniu z scFOS/lcFOS mają właściwości immunomodulacyjne

Post-sensitization administration of non-digestible oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V reduces allergic symptoms in mice.

van Esch BC, Abbring S, Diks MA, Dingjan GM, Harthoorn LF, Vos AP, Garssen J.

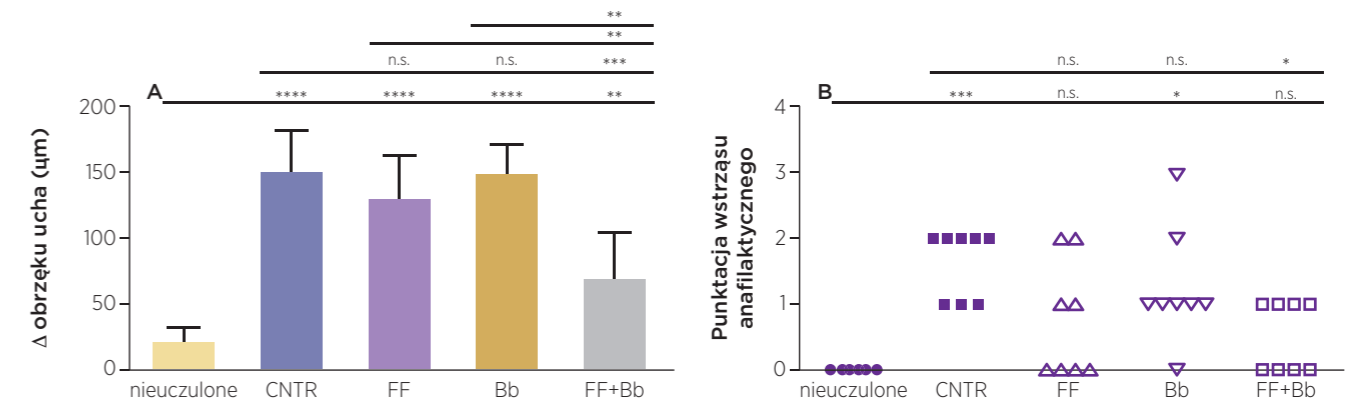
Immun Inflamm Dis. 2016 Mar 24;4(2):155-165.

Tło: Aby wspierać żywieniowe postępowanie w alergii na białka mleka krowiego u niemowląt, opracowano synbiotyczną mieszankę nieulegających trawieniu oligosacharydów oraz *Bifidobacterium breve* M-16V (*B. breve*). Badanie miało na celu ocenę, czy ten specyficzny synbiotyk może zmniejszać ustalone reakcje alergiczne po prowokacji u myszy uczulonych na białka jaj (ovalbuminę).

Metody: Myszy były doustnie uczulane przez 5 tygodni na ovalbuminę (OVA) z użyciem toksyny cholery (CT) jako adiuwantu. Myszy nieuczulane otrzymywały wyłącznie CT w PBS. Uczulonym myszom podawano dietę kontrolną lub dietę wzbogaconą w krótkołańcuchowe (scFOS) i długołańcuchowe fruktooligosacharydy (lcFOS), *B. breve* lub kombinację scFOS/lcFOS + *B. breve* przez 3 tygodnie, począwszy od ostatniego uczulenia. Myszy nieuczulane otrzymywały dietę kontrolną. Objawy wstrząsu anafilaktycznego, ostre skórne reakcje alergiczne oraz poziomy swoistych w surowicy IgE, mMCP-1 i galektyny-9 mierzono po prowokacji OVA. Aktywowane komórki Th2, Th1 oraz limfocyty T regulatorowe oznaczano w śledzionie i węzłach chłonnych krezkowych (MLN). Analizowano również profile cytokin. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) oznaczano w próbkach z jelita ślepego.

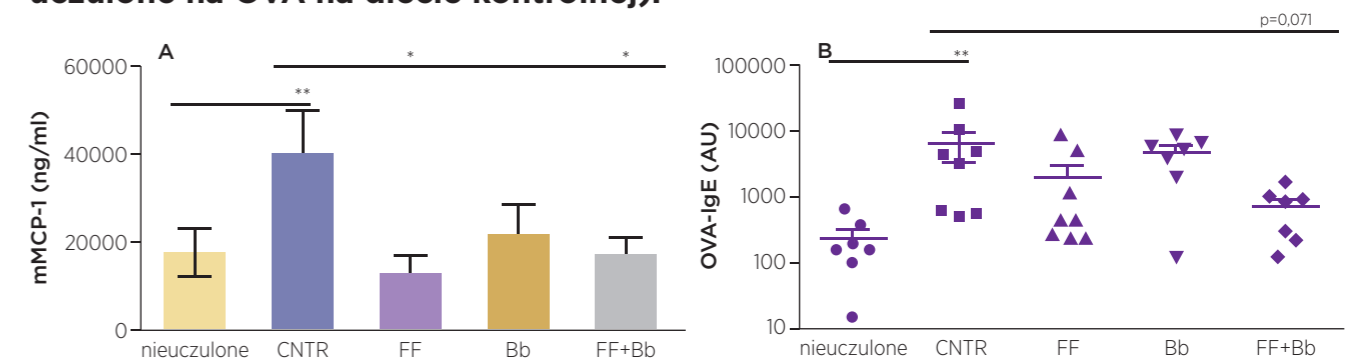
Wyniki: Ostre reakcje alergiczne były mniejsze u myszy, które otrzymywały dietę zawierającą scFOS/lcFOS + *B. breve* w porównaniu z grupą karmioną wyłącznie scFOS/lcFOS. Obserwowano także redukcję degranulacji mastocytów (mMCP-1) i objawów wstrząsu anafilaktycznego. Niesymulowane hodowle splenocytów wykazywały zwiększone poziomy IL-10 i IFN γ u myszy karmionych dietą scFOS/lcFOS + *B. breve*. Odpowiednio, w śledzionie obserwowano zwiększony odsetek aktywowanych komórek Th1. Ponowna stymulacja splenocytów swoistym alergenem wykazała spadek produkcji IL-5. Podsumowując, **podawanie scFOS/lcFOS + *B. breve* po uczuleniu było skuteczne w zmniejszeniu objawów alergicznych po prowokacji alergenem.** Efekty te współwystępowały ze zmianami w subpopulacjach limfocytów T regulatorowych i efektorowych oraz ze wzrostem poziomu kwasu propionowego (SCFA).

Wpływ scFOS/lcFOS (FF), *B. breve* (Bb) oraz diety synbiotycznej zawierającej scFOS/lcFOS + *B. breve* (FF + Bb) na (A) ostrą skórną odpowiedź alergiczną ocenianą po prowokacji śródskórnej (zmiana obrzęku ucha w mm) oraz (B) objawy wstrząsu anafilaktycznego po prowokacji śródskórnej (CNTR; myszy uczulone na OVA na standardowej diecie kontrolnej).



Dane przedstawiono jako średnia \pm SEM (A) lub wartości indywidualne (B), n = 8. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ****p < 0,0001. Dane analizowano za pomocą jednoczynnikowej analizy ANOVA z testem wielokrotnych porównań Dunnetta. Punktacja wstrząsu anafilaktycznego: test Kruskala-Wallis z testem wielokrotnych porównań Dunna.

Wpływ scFOS/lcFOS (FF), *B. breve* (Bb) oraz diety synbiotycznej zawierającej scFOS/lcFOS + *B. breve* (FF + Bb) na (A) stężenia mMCP-1 oraz (B) swoiste IgE przeciw OVA w surowicy 18 godzin po prowokacji doustnej (CNTR; myszy uczulone na OVA na diecie kontrolnej).



Dane przedstawiono jako wartości indywidualne \pm SEM (A) lub średnia \pm SEM (B), n = 8. *p < 0,05, **p < 0,01. Dane analizowano za pomocą jednoczynnikowej analizy ANOVA z testem wielokrotnych porównań Dunnetta.

Wniosek: Otrzymane wyniki sugerują immunomodulujące korzyści interwencji dietetycznej zawierającej scFOS/lcFOS + *B. breve* w alergii pokarmowej. To, czy efekty te przełożą się na zastosowania u ludzi, jest przedmiotem trwających badań klinicznych.

BADANIA KLINICZNE

Podjęliśmy wiele działań w obszarze badań klinicznych, aby potwierdzić korzystne działanie Neocate Syneo w alergii na białka mleka krowiego.

neocate
SYNEO

BADANIA KLINICZNE POTWIERDZIŁY SKUTECZNOŚĆ NEOCATE SYNEO

- ✓ wsparcie wzrostu i rozwoju¹⁻³
- ✓ zbliżenie mikrobioty do obserwowanej u zdrowych niemowląt karmionych piersią²⁻³
- ✓ skuteczność działania w alergii i dobra tolerancja¹⁻³
- ✓ ograniczenie występowania infekcji¹⁻⁴
- ✓ zmniejszenie hospitalizacji związanych z infekcjami⁴
- ✓ zmniejszenie użycia leków¹⁻³

BADANIE KLINICZNE POTWIERDZA: Mieszanka AAF z SYNEO jest hipoalergiczna dla niemowląt z ABMK

Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics.

Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, Gillman SA, Green TD, Schwartz RH, Burks AW.

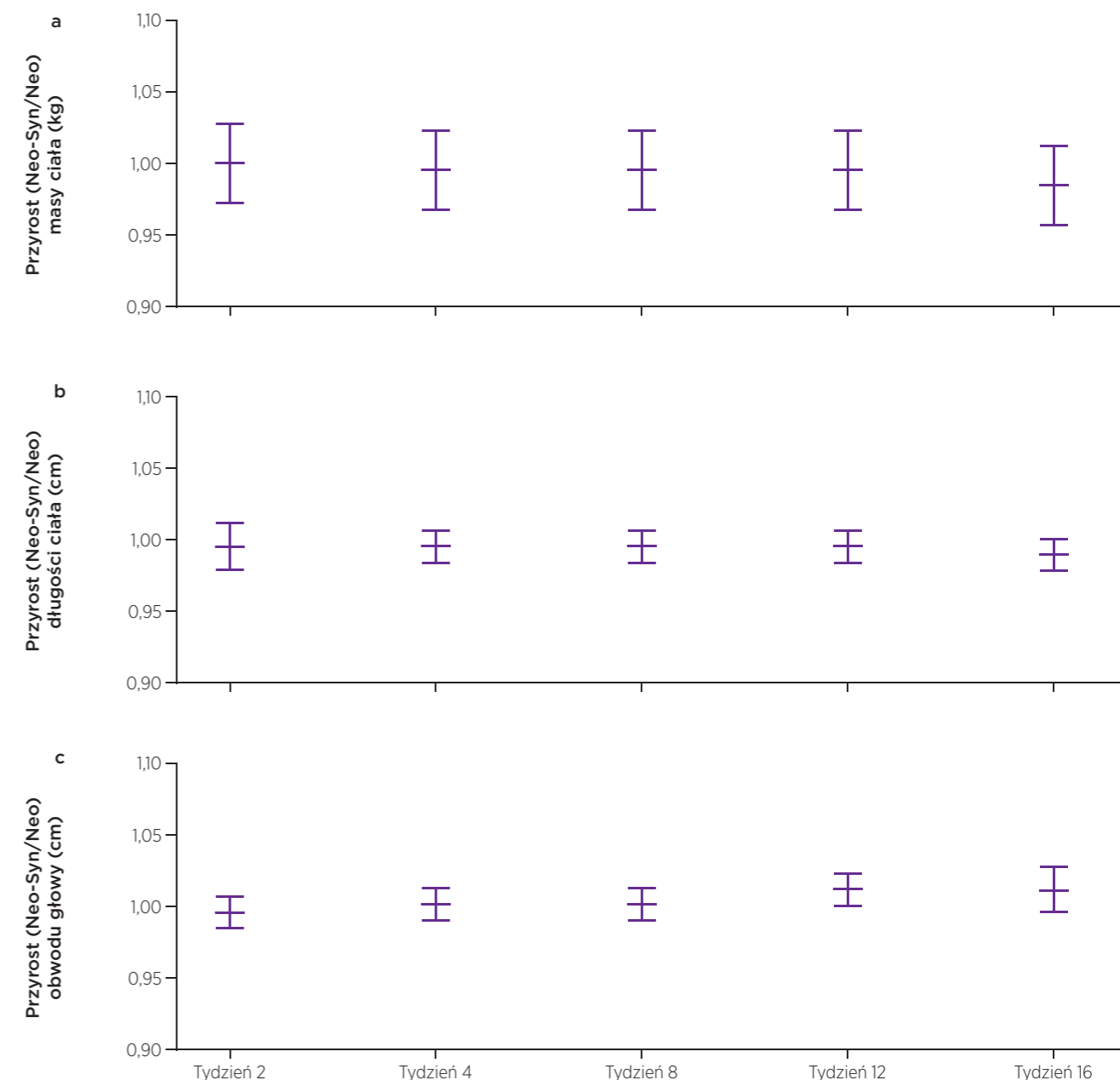
Pediatr Res. 2014 Feb;75(2):343-51.

Tło: Celem badania była ocena wpływu mieszanki aminokwasowej (AAF) z synbiotykami na wzrost i tolerancję u zdrowych niemowląt. Hipoalergiczność tej formuły AAF z synbiotykami została oceniona u osób z alergią na białka mleka krowiego (CMA).

Metody: Badanie 1: 115 zdrowych, donoszonych niemowląt zostało losowo przydzielonych do otrzymywania mieszanki AAF z synbiotykami lub komercyjnie dostępnej mieszanki AAF przez 16 tygodni. Główne mierniki obejmowały masę ciała, długość ciała i obwód głowy. Charakterystyka stolca oraz objawy żołądkowo-jelitowe były drugorzędowymi punktami końcowymi. Przeprowadzono badania kliniczne, oceniono dzienne spożycie, wyniki badań laboratoryjnych oraz działania niepożądane. Badanie 2: Hipoalergiczność mieszanki AAF z synbiotykami została oceniona u 30 niemowląt i dzieci z IgE-zależną ABMK w podwójnie ślepej kontrolowanej placebo doustnej próbie prowokacji oraz w czasie 7-dniowego karmienia mieszanką.

Wyniki: Badanie 1: Zaobserwowano porównywalne wyniki dotyczące parametrów wzrostu i tolerancji w obu grupach. Minimalne różnice obserwowano w charakterystyce stolca i objawach żołądkowo-jelitowych podczas całego badania. Badanie 2: **Wszyscy badani z IgE-zależną ABMK ukończyli badanie bez reakcji alergicznych po prowokacji.**

Współczynniki parametrów wzrostu w czasie w populacji „intention-to-treat” (ITT) z badania 1 dla (a) przyrostu masy ciała (kg), (b) długości ciała (cm) oraz (c) obwodu głowy (cm).



Wniosek: Te badania pokazują, że mieszanka aminokwasowa (AAF) z synbiotykami jest bezpieczna i dobrze tolerowana oraz wspiera prawidłowy wzrost, gdy stanowi jedyne źródło pożywienia u zdrowych niemowląt donoszonych i jest hipoalergiczna u niemowląt z ABMK.

BADANIE KLINICZNE POTWIERDZA:
Mieszanka AAF z SYNEO jest dobrze tolerowana przez niemowlęta z ABMK, wspiera ich prawidłowy wzrost i zmniejsza występowanie infekcji oraz konieczność stosowania leków

Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants.

Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM.

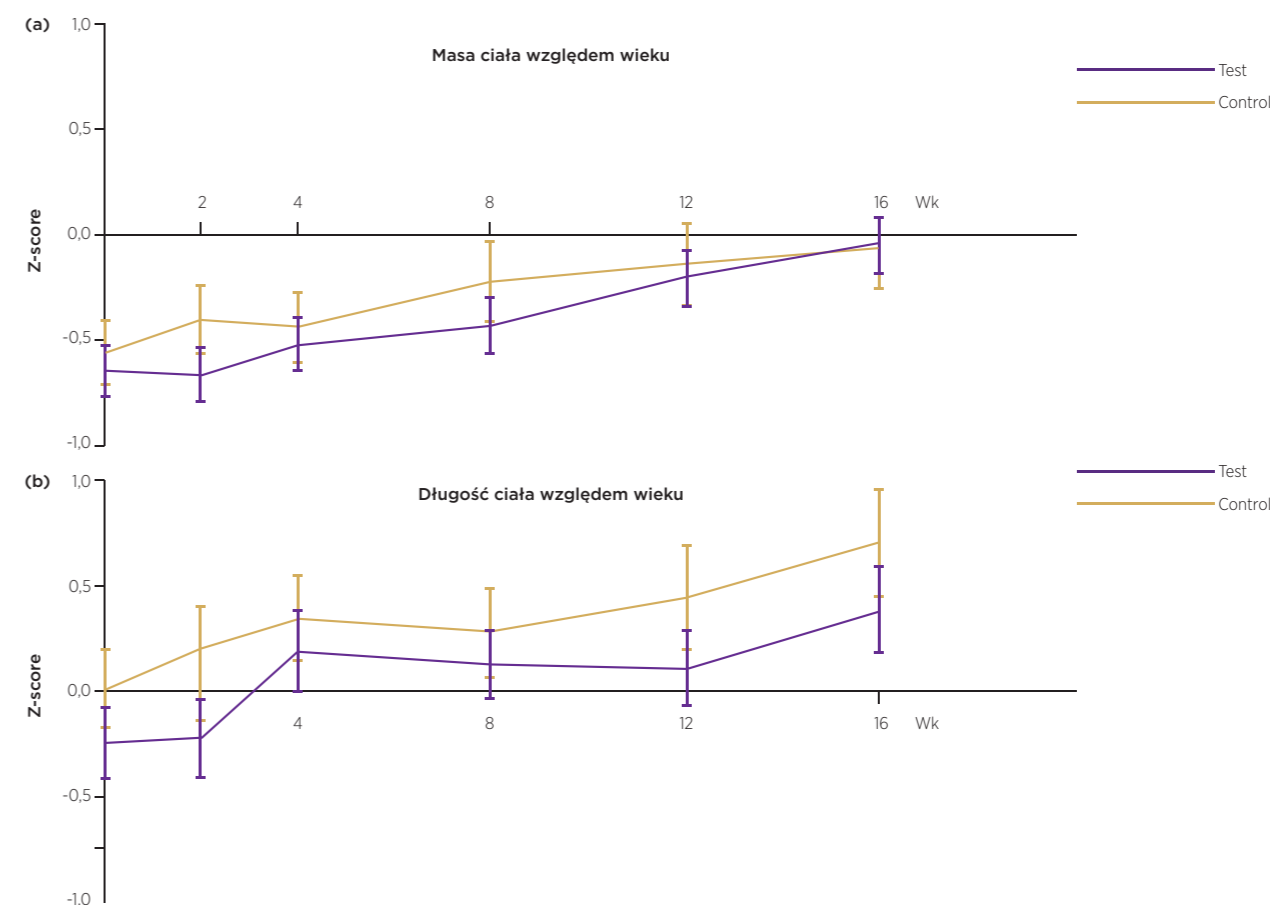
Pediatr Allergy Immunol. 2015 Jun;26(4):316-22.

Tło: Dzieci z alergią na białka mleka krowiego (ABMK) są narażone na ryzyko niedostatecznego spożycia składników odżywczych oraz zaburzeń wzrastania. Postępowanie dietetyczne u dzieci z ABMK wymaga stosowania diet, które są nie tylko hipoałergiczne, lecz również wspierają prawidłowy wzrost. W niniejszym badaniu oceniano wzrastanie niemowląt z ABMK karmionych nowym preparatem aminokwasowym (AAF) z dodatkiem prebiotyków i probiotyków (synbiotyków) oraz analizowano bezpieczeństwo jego stosowania w docelowej populacji.

Metody: W prospektywnym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją niemowlęta donoszone z rozpozną ABMK otrzymywały przez 16 tygodni albo preparat AAF (kontrola; n = 56), albo preparat AAF z synbiotykami (oligofruktoza krótkołańcuchowa, inulina długołańcuchowa, galaktooligosacharydy oraz Bifidobacterium breve M-16V) (grupa testowa; n = 54). Głównymi punktami końcowymi były: masa ciała, długość ciała, obwód głowy. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały objawy alergiczne oraz charakterystykę stolca.

Wyniki: Średni wiek (\pm SD) niemowląt przy włączeniu do badania wynosił $4,5 \pm 2,4$ miesiąca. Oba preparaty wspierały prawidłowy wzrost zgodnie z siatkami centyłowymi WHO z 2006 roku, prowadząc do podobnych przyrostów masy ciała, długości ciała i obwodu głowy. Po 16 tygodniach różnice (90% CI) w wynikach (test – kontrola) wynosiły: masa ciała: 0,147 (-0,10; 0,39), $p = 0,32$, długość ciała: -0,299 (-0,69; 0,09), $p = 0,21$, obwód głowy: 0,15 (-0,152; 0,45), $p = 0,40$. Z-score masy, długości i obwodu głowy nie różniły się istotnie między grupami. Oba preparaty **były dobrze tolerowane i zmniejszały objawy alergiczne**. Liczba działań niepożądanych nie różniła się pomiędzy grupami.

Z-score masy ciała względem wieku oraz długości ciała względem wieku w czasie.



Wartości Z obliczono na podstawie standardów wzrostu WHO z 2006 roku. Wartości przedstawiono jako średnia \pm SEM.

Ponadto, **w grupie testowej odnotowano mniejszą liczbę niemowląt z działaniami niepożądanymi klasyfikowanymi jako zakażenia, a także mniej niemowląt wymagających zastosowania „antybiotyków do stosowania ogólnego”, w szczególności amoksycyliny.** W grupie testowej przepisano również **mniej leków zaliczanych do kategorii „leki na czynnościowe zaburzenia przewodzenia pokarmowego”, które w tym badaniu były stosowane głównie w celu łagodzenia wzdęć.** Efekty te mogą być związane ze stosowaniem tej specyficznej mieszanki synbiotycznej zawierającej oligofruktozę, inulinę długołańcuchową, kwaśne oligosacharydy oraz Bifidobacterium breve M-16V, jednak wymagają dalszych badań. Można przypuszczać, że zaobserwowane efekty dotyczące fizjologii jelit – takie jak niższe pH kału i zwiększone stężenie kwasu octowego, typowe dla obecności bifidobakterii – przyczynia się do tego korzystnego efektu.

Wniosek:
Jest to pierwsze badanie, które pokazuje, że preparat aminokwasowy (AAF) zawierający specyficzną kompozycję synbiotyków jest odpowiedni dla niemowląt z alergią na białka mleka krowiego (ABMK), wspiera prawidłowy wzrost oraz zapewnia przyrosty masy i długości ciała porównywalne do preparatu AAF bez dodatku synbiotyków.

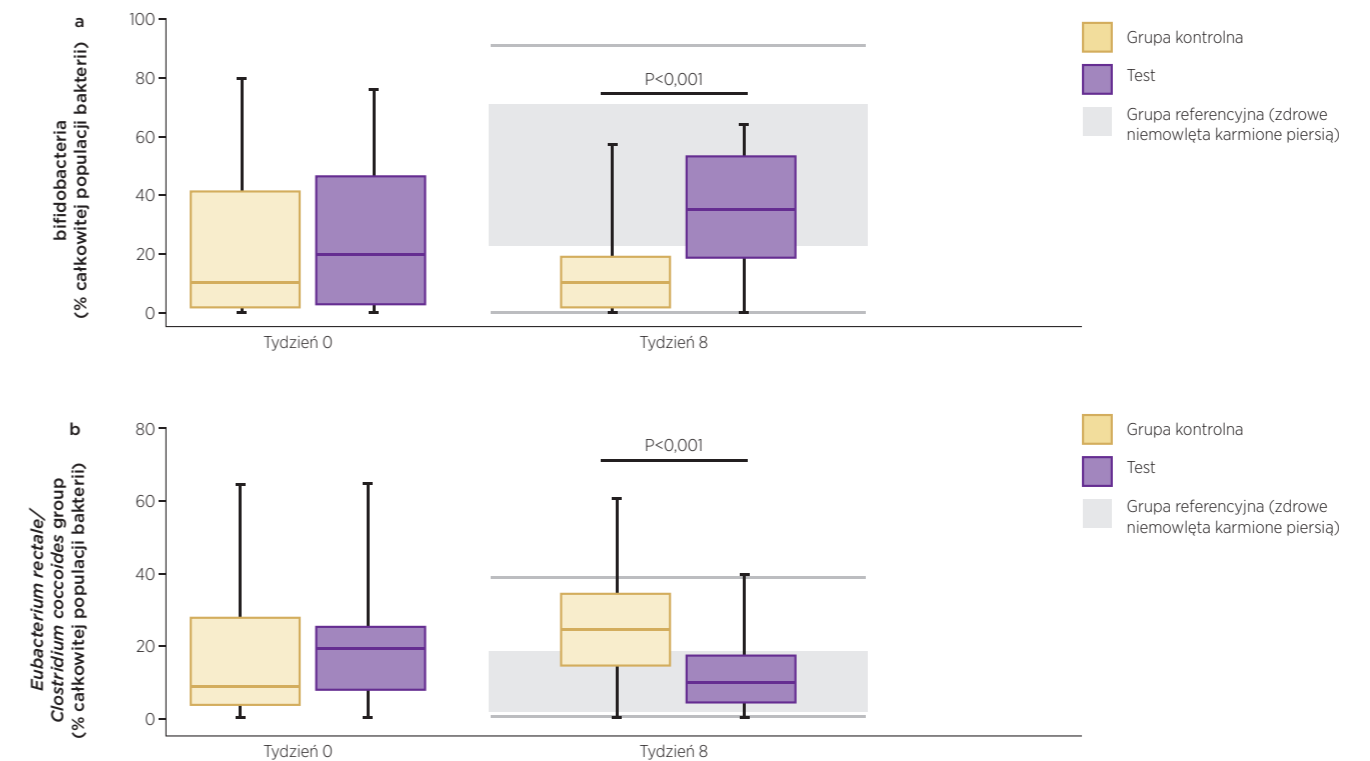
BADANIE KLINICZNE POTWIERDZA: Mieszanka AAF z SYNEO jest hipoalergiczna dla niemowląt z ABMK i wpływa korzystnie na profil mikrobioty

A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants.

Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ.

Pediatr Res. 2018 Mar;83(3):677-686.

Procentowy udział bifidobakterii (a) oraz mikroorganizmów o profilu dorosłym ER/CC (b) w tygodniach 0 i 8 u uczestników otrzymujących formułę testową lub kontrolną (analiza ITT).



Zacieniony na szaro obszar przedstawia zakres od 25. do 75. percentyla próbek referencyjnych pochodzących od zdrowej grupy odniesienia (zdrowych niemowląt karmionych piersią), natomiast poziome szare linie przedstawiają minimalne i maksymalne wartości obserwowane w tej grupie referencyjnej. Wartości p zostały obliczone na podstawie analizy ANCOVA porównującej grupę testową z grupą kontrolną, z wartościami z 8. tygodnia jako wynikiem zależnym, uwzględnieniem stratyfikacji według objawów skórnych lub żołądkowo-jelitowych oraz imputowanych wartości wyjściowych jako współzmiennych, a interwencji jako czynnika stałego.

Dalsza analiza wykazała, że w grupie testowej **istotnie mniejszy odsetek uczestników wymagał leczenia lekami zaliczanymi do podkategorii określonej jako 'leki przeciwważakne do stosowania ogólnego'** (podkategoria zgodna z klasyfikacją ATC – Anatomical Therapeutic Chemical system, obejmująca m.in. antybiotyki do stosowania ogólnego oraz szczepionki) w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 8,6% vs 34,4%; p = 0,018).

Wniosek:
Mieszanka aminokwasowa zawierająca specyficzną kompozycję synbiotyków, która przywraca poziomy bifidobakterii oraz ER/CC do wartości zbliżonych do grupy karmionej piersią, sprzyja normalizacji mikrobioty jelitowej u niemowląt z podejrzeniem IgE-niezależnej ABMK.

Tło: Prebiotyki i probiotyki (synbiotyki) mogą modulować mikrobiotę jelitową i mogą mieć znaczenie w postępowaniu dietetycznym u niemowląt z alergią na białka mleka krowiego (ABMK).

Metody: W wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo z randomizacją oceniano wpływ mieszanki AAF wzbogaconej synbiotykiem na odsetek bifidobakterii oraz Eubacterium rectale/Clostridium coccooides (ER/CC) w kale niemowląt z podejrzeniem nie-IgE-zależnej alergii na białka mleka krowiego (ABMK). Jako grupę odniesienia zastosowano próbki zdrowych niemowląt karmionych piersią (HBR). Niemowlęta z podejrzeniem ABMK zostali losowo przydzieleni do grupy badanej lub kontrolnej i otrzymywali odpowiednią mieszankę przez 8 tygodni. Podawana mieszanka testowa była hipoalergiczna, kompletna odżywczo, oparta na AAF i zawierała kompozycję prebiotyków (fruktooligosacharydy) oraz szczep probiotyczny Bifidobacterium breve M-16V. Mieszankę kontrolną stanowiła mieszanka AAF bez dodatku synbiotyków.

Wyniki: Łącznie zrandomizowano 35 dzieci (grupa testowa) i 36 dzieci (grupa kontrolna). Grupa HBR (karmienie piersią) obejmowała 15 niemowląt. Po 8 tygodniach **mediana odsetka bifidobakterii była wyższa w grupie testowej niż w grupie kontrolnej** (35,4% vs 9,7%; p < 0,001). Natomiast mediana odsetka ER/CC była niższa w grupie testowej niż w kontrolnej (9,5% vs 24,2%; p < 0,001). W grupie HBR odsetki bifidobakterii i ER/CC wynosiły odpowiednio 55% i 6,5%.

BADANIE KLINICZNE POTWIERDZA:
Mieszanka AAF z SYNEO ma korzystny wpływ na skład mikrobioty i zmniejsza objawy kliniczne do najniższego możliwego poziomu oraz zmniejsza infekcje i użycie leków

A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial.

Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Candy DCA, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ; ASSIGN study group.

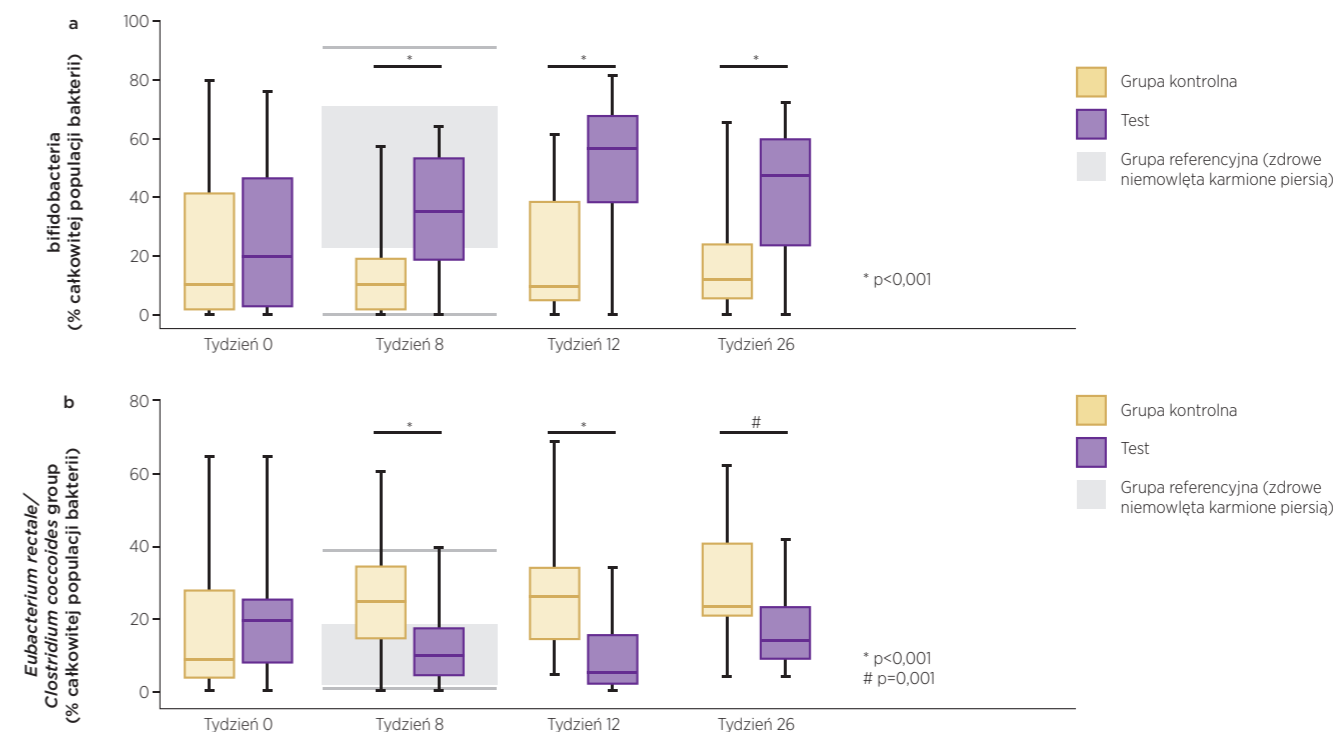
Clin Transl Allergy. 2019 Jan 15;9:5.

Tło: Przedstawiamy dane z obserwacji w ramach podwójnie zaślepionego kontrolowanego badania wieloośrodkowego z randomizacją, które analizowało zmiany w mikrobiocie kałowej u niemowląt z alergią na białka mleka krowiego o mechanizmie nie-IgE-zależnym (ABMK) podczas stosowania nowej mieszanki aminokwasowej (AAF) zawierającej synbiotyki.

Metody: Uczestników losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt testowy (AAF zawierająca fruktooligosacharydy oraz *Bifidobacterium breve M-16V*) lub produkt kontrolny (AAF bez synbiotyków) przez 8 tygodni. Następnie niemowlęta mogły kontynuować przyjmowanie produktu do 26. tygodnia. Odsetki *bifidobakterii* oraz grupy *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* (ER/CC) w kale oceniano w tygodniach 0, 8, 12 i 26. Dodatkowymi punktami końcowymi były markery stanu odporności jelitowej, objawy kliniczne oraz ocena bezpieczeństwa, obejmująca działania niepożądane i stosowanie leków.

Wyniki: Do badania włączono 35 niemowląt w grupie testowej, 36 w grupie kontrolnej oraz 51 w zdrowej grupie referencyjnej. Podawanie produktu badanego było kontynuowane przez 86% i 92% uczestników odpowiednio w grupie testowej i kontrolnej w okresie między 8. a 12. tygodniem oraz przez 71% i 80% odpowiednio do 26. tygodnia. W 26. tygodniu mediany **odsetków bifidobakterii były istotnie wyższe** w grupie testowej niż w kontrolnej [47,0% vs. 11,8%; $p < 0,001$], natomiast odsetki ER/CC były istotnie niższe (13,7% vs. 23,6%; $p = 0,003$). Parametry bezpieczeństwa były podobne w obu grupach. Co interesujące, **stosowanie leków dermatologicznych oraz zgłaszane infekcje ucha występowały rzadziej** w grupie testowej niż kontrolnej, odpowiednio $p = 0,019$ oraz $p = 0,011$. Wyjściowo objawy kliniczne oraz markery w kale były odpowiednio łagodne (choć utrzymujące się) i niskie. **Objawy zmniejszały się do najniższych wartości** w obu grupach.

Odsetki bifidobakterii (a) oraz ER/CC (b) w tygodniach 0-26 w analizie ITT.



Zacieniony na szaro obszar przedstawia zakres od 25. do 75. percentyla próbek zdrowej grupy referencyjnej (zdrowe niemowlęta karmione piersią — dobrane wiekowo do niemowląt z ABMK w 8. tygodniu), natomiast poziome szare linie przedstawiają minimalne i maksymalne wartości tej zdrowej grupy referencyjnej. Dolna i górna krawędź pudełka odpowiadają odpowiednio 25. i 75. percentylowi próby. Pozioma linia wewnątrz pudełka wyznacza 50. percentyl (medianę). „Wąsy” wykresu pudełkowego przedstawiają wartości minimalne i maksymalne. Wartości p obliczono na podstawie analizy ANCOVA porównującej grupę testową z kontrolną, z wartościami z tygodnia 8, 12 lub 26 jako zmienną wynikową, z uwzględnieniem czynnika stratyfikacyjnego (objawy skórne lub żołądkowo-jelitowe) oraz imputowanych wartości wyjściowych jako współzmiennych, a interwencji jako efektu stałego.

Stosowanie leków dermatologicznych było istotnie statystycznie rzadsze w grupie testowej niż w grupie kontrolnej w 26. tygodniu. **W szczególności niższe wartości odnotowano w podkategoriiach ‘emolienty i środki ochronne’ ($p = 0,023$) oraz ‘leki przeciwgrzybicze’ ($p = 0,054$) w grupie testowej. Częstość występowania zakażeń i infestacji w podkategorii ‘zakażenia ucha’ była istotnie niższa w grupie testowej niż w kontrolnej (odpowiednio 0% vs 20%; $p = 0,011$).**

Wniosek:
Korzystne efekty działania mieszanki aminokwasowej (AAF) zawierającej specyficzne synbiotyki na skład mikrobioty obserwowano w ciągu 26 tygodni, a jej stosowanie okazało się odpowiednie w dietetycznym postępowaniu u niemowląt z alergią na białka mleka krowiego o mechanizmie IgE-niezależnym.

BADANIE KLINICZNE POTWIERDZA: Mieszanka AAF z SYNEO zmniejsza ilość hospitalizacji z powodu infekcji

Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial.

Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Harthoorn LF, Langford JE, Knol J, Knipping K, Garssen J, Trendelenburg V, Pesek R, Davis CM, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K; PRESTO study team.

J Allergy Clin Immunol. 2022 Feb;149(2):650-658.

- Tło:** Rozwój tolerancji jest istotnym efektem klinicznym u niemowląt z alergią na białka mleka krowiego.
- Cel:** W tym wieloośrodkowym, prospektywnym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym z randomizacją (NTR3725) oceniano rozwój tolerancji na białka mleka krowiego (BMK) oraz bezpieczeństwo preparatu aminokwasowego (AAF) zawierającego synbiotyki (AAF-S), obejmujące prebiotyczne oligosacharydy (oligofruktozę, inulinę) oraz probiotyczny szczep *Bifidobacterium breve* M-16V, u niemowląt z potwierdzoną alergią IgE-zależną na białka mleka krowiego.
- Metody:** Uczestnicy w wieku ≤ 13 miesięcy z IgE-zależną alergią na mleko krowie zostali zrandomizowani do otrzymywania AAF-S (n = 80) lub standardowego AAF (n = 89) przez 12 miesięcy. Stratyfikację przeprowadzono na podstawie na wielkości bąbla w teście skórnym (skin prick test) na mleko krowie oraz ośrodka badawczego. Po 12 i 24 miesiącach tolerancję na mleko oceniano za pomocą podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próby prowokacji pokarmowej. Model regresji logistycznej analizował wszystkie zrandomizowane dane.
- Wyniki:** Na początku badania średni wiek (\pm SD) uczestników wynosił $9,36 \pm 2,53$ miesiąca. Po 12 i 24 miesiącach odpowiednio 49% i 62% uczestników uzyskało tolerancję na mleko krowie (45% i 64% w grupie AAF-S oraz 52% i 59% w grupie AAF), bez istotnych różnic między grupami. W czasie 12-miesięcznej interwencji liczba uczestników zgłaszających przynajmniej jedno działanie niepożądane nie różniła się istotnie między grupami; jednak **mniej uczestników wymagało hospitalizacji z powodu ciężkich działań niepożądanych sklasyfikowanych jako zakażenia w grupie AAF-S w porównaniu z grupą AAF (9% vs 20%; p = 0,036).**

Liczba uczestników, u których wystąpiło co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane związane z infekcjami układu pokarmowego, oddechowego, ucha lub innymi infekcjami, zgłoszone w kategorii układów narządowych 'infekcje i interstycje', według kraju zamieszkania.

Country	Żołądkowo-jelitowe		Oddechowe		Ucho		Inne	
	AAF-s	AAF	AAF-s	AAF	AAF-s	AAF	AAF-s	AAF
Total (N ₁ = 80, N ₂ = 89)	0	5 (6)	5 (6)	14 (16)	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)
Niemcy (N ₁ = 17, N ₂ = 15)	0	1 (7)	2 (12)	1 (7)	0	0	0	0
Włochy (N ₁ = 0, N ₂ = 5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Singapur (N ₁ = 8, N ₂ = 7)	0	0	1 (13)	2 (29)	0	0	0	0
Tajlandia (N ₁ = 27, N ₂ = 31)	0	4 (13)	2 (7)	7 (23)	0	0	1 (4)	0
Wielka Brytania (N ₁ = 22, N ₂ = 19)	0	0	0	3 (16)	1 (5)	0	0	2 (11)
Stany Zjednoczone (N ₁ = 6, N ₂ = 12)	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0

N1 i N2 oznaczają odpowiednio liczbę uczestników w grupie stosującej preparat aminokwasowy z dodatkiem synbiotyków (AAF-S) oraz w grupie stosującej preparat aminokwasowy (AAF). Do kategorii 'inne zakażenia' zaliczono: chorobę dłoni, stóp i jamy ustnej (Tajlandia n = 1, Wielka Brytania n = 1) oraz zapalenie migdałków (Wielka Brytania n = 1).

Wniosek:
Po 12 i 24 miesiącach tolerancja na białka mleka krowiego nie różniła się między grupami i była zgodna z naturalnym procesem nabywania tolerancji. Wyniki sugerują, że w trakcie interwencji mniej uczestników otrzymujących preparat AAF-S wymagało hospitalizacji z powodu infekcji.

METAANALIZA

Metaanaliza pozwoliła na integrację wyników badań i była audytem badawczym o szczególnym znaczeniu. Korzystnie oceniła wyniki badań nad Neocate Syneo i udowodniła, że są one replikowalne.

Neocate
SYNEO

METAANALIZA POTWIERDZIŁA SKUTECZNOŚĆ NEOCATE SYNEO¹

- ✓ ograniczenie kontaktów z opieką zdrowotną
- ✓ zmniejszenie występowania infekcji
- ✓ niższa częstość przyjęć do szpitala z powodu infekcji
- ✓ zmniejszenie ilości przepisywanych leków

METAANALIZA POTWIERDZA: Mieszanka AAF z SYNEO przynosi liczne korzyści kliniczne

Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ.
Nutrients. 2021 Mar 14;13(3):935.

Alergia na białka mleka krowiego (ABMK) wiąże się z dysbiozą mikrobiomu jelitowego niemowląt, co ma konsekwencje dla rozwoju układu odpornościowego i skłonności do alergii. Badania wykazują korzyści wynikające z łączenia synbiotyków z formułami hipoalergicznymi, jednak dotychczas nie przeprowadzono ich systematycznej oceny. Niniejszy przegląd zidentyfikował siedem publikacji obejmujących cztery badania kontrolowane z randomizacją, porównujące preparat aminokwasów (AAF) z AAF zawierającym synbiotyki (AAF-Syn) u niemowląt z CMPA (średni wiek 8,6 miesiąca; 68% chłopców; średni czas interwencji 27,3 tygodnia; n = 410).

AAF i AAF-Syn były **równie skuteczne w łagodzeniu objawów alergii** oraz wspieraniu prawidłowego wzrostu. W porównaniu z AAF istotnie mniej niemowląt karmionych AAF-Syn doświadczało zakażeń (OR 0.35 (95% CI 0.19–0.67), p = 0.001).

Ogólne stosowanie leków – w tym leków przeciwbakteryjnych i przeciwinfekcyjnych – było niższe w grupie AAF-Syn.

Istotnie mniej niemowląt karmionych AAF-Syn wymagało hospitalizacji w porównaniu z grupą AAF (8,8% vs 20,2%; p = 0,036; redukcja o 56%), co przekłada się na potencjalne oszczędności kosztów na poziomie 164,05–338,77 GBP na niemowlę.

Stosowanie AAF-Syn wiązało się ze **zwiększoną liczbą bifidobakterii** (różnica średnich 31,75; 95% CI 26,04–37,45; p < 0,0001); **zmniejszoną liczbą Eubacterium rectale i Clostridium coccoides** (różnica średnich –19,06; 95% CI –23,15 do –14,97; p < 0,0001) oraz obniżoną różnorodnością mikrobiologiczną (p < 0,05), **podobną do tej obserwowanej u zdrowych niemowląt karmionych piersią** – co może być związane z korzystnymi efektami klinicznymi opisanymi powyżej.

Summary of key outcomes from included publications

Autor wiodący (data)	Populacja	Objawy kliniczne			Zakażenia i hospitalizacje	Stosowanie leków		Mikrobiota jelitowa	Charakterystyka stolca	Wzrost
		Allergia +	GI	Oddechowe †		Antybiotyki	Inne leki §			
Harvey (2014) ¹	Niemowlęta z ABMK IgE-zależną w wieku 0–36 miesięcy	PO =								PO =
Burks (2015) ²	Zdrowe niemowlęta w wieku 3–16 miesięcy #		✓✓		✓				✓✓	PO =
Burks (2015) ²	Niemowlęta z ABMK IgE- lub IgE-niezależną w wieku 0–8 miesięcy	=	=		✓✓				✓✓	=
Candy (2018) ³ ASSIGN study	Niemowlęta z ABMK IgE-niezależną w wieku 0–13 miesięcy	=	=	=	✓			PO ✓✓	✓✓	=
Fox (2019) ⁴ ASSIGN study	26-tygodniowa obserwacja badania Candy (2018)	=	=	=	✓✓			PO ✓✓		=
Wopereis (2019) ⁵ ASSIGN study	Analiza sekwencjonowania genomowego badania Candy (2018) i Fox (2019)							PO ✓✓		
Chatchatee (2019) ⁶ PRESTO study	Niemowlęta z potwierdzoną ABMK IgE-zależną w wieku 0–13 miesięcy				✓✓					
Wopereis (2020) ⁷ PRESTO study	Niemowlęta z potwierdzoną ABMK IgE-zależną w wieku 0–13 miesięcy							PO ✓		

ABMK: alergia na białka mleka krowiego; GI: objawy żołądkowo-jelitowe; PO: główny punkt końcowy (dla Chatchatee (2019)* głównym punktem końcowym była tolerancja na białka mleka krowiego, nie uwzględniona w niniejszym przeglądzie); ✓ liczbową poprawę przy stosowaniu preparatu aminokwasowego z dodatkami synbiotyków (AAF-Syn) w porównaniu z preparatem aminokwasowym (AAF); ✓✓ istotną poprawę AAF-Syn vs. AAF; = brak różnicy; puste pola bez symboli oznaczają, że wynik nie został zgłoszony. † Atopowe zapalenie skóry / ogólne objawy alergiczne / odpowiedź w podwojnie ślepej, kontrolowanej próbie prowokacji pokarmowej ‡ Objawy oddechowe § Lek przeciwwrzyciwy / emolienty / leki na czynnościowe zaburzenia przewodzenia pokarmowego / leki jednocześnie o nieokreślonym działaniu ¶ Podgrupa, która otrzymywała interwencję przez 26 tygodni. # Uwzględnione w tabeli dla kompletności, ale poza zakresem przeglądu, ponieważ u uczestników nie wymagano rozpoznania ABMK.

METAANALIZA POTWIERDZA: Połączenie mieszanki AAF z synbiotykami przynosi liczne korzyści kliniczne

Analiza indywidualna i łączna odsetka niemowląt, u których wystąpiły zakażenia podczas stosowania AAF-Syn w porównaniu z AAF.

Wiodący autor (rok)	AAF-Syn		AAF	
	n/N	%	n/N	%
Burks (2015) ¹	1/54	1,9%	10/56	17,9%
Candy (2018) ² † (ASSIGN study)	10/35	28,6%	12/36	33,3%
Fox (2019) ³ (ASSIGN study)	15/35	42,9%	22/35	62,9%
Chatchatee (2019) ⁴ (PRESTO study)	7/80 ‡	8,8%	18/89 ‡	20,2%
wynik łączony †	23/169	13,6% (6,7% §)	50/180	27,8% (16,3% §)
Redukcja procentowa	51,0% (58,6% §)			

AAF-Syn: preparat aminokwasowy z dodatkiem synbiotyków; AAF: preparat aminokwasowy; † Wynik łączony (pooled result) pomija dane z badania Candy (2018)², ponieważ dane z badania Fox (2019)³ (26-tygodniowa obserwacja) obejmują dane z Candy (2018)²; ‡ Wyliczone na podstawie zgłaszanych odsetków względem liczebności próby; § Wynik ważony według liczebności próby w poszczególnych badaniach.

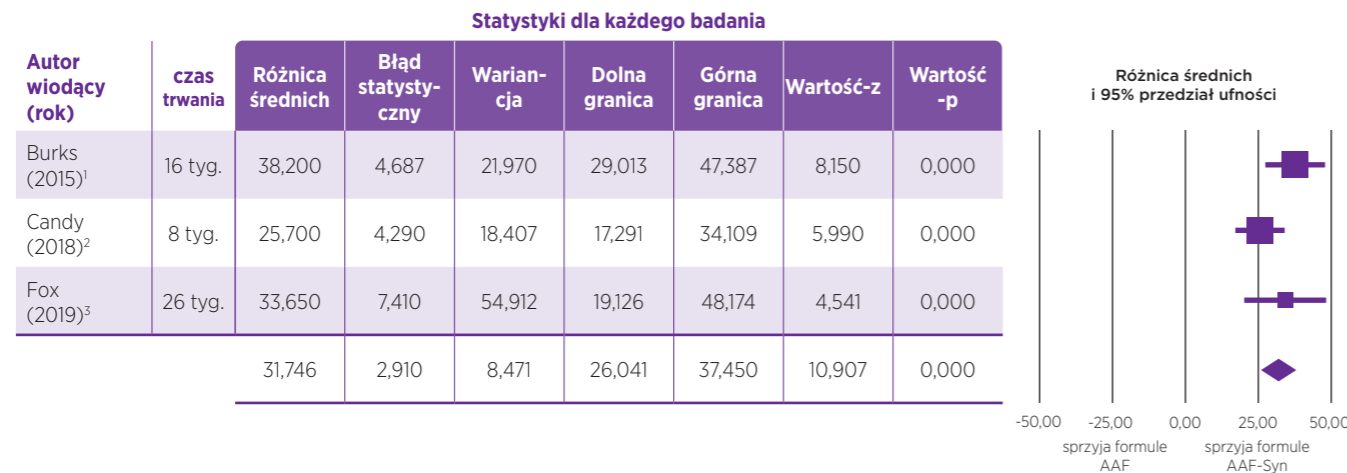
Wyniki poszczególnych publikacji dotyczące odsetka niemowląt otrzymujących leki podczas stosowania AAF-Syn w porównaniu z AAF.

Autor wiodący (rok)	Mienniki wyników	Porównanie wyników (Outcome Measures) między grupami AAF-Syn a AAF.
Burks (2015) ¹	Stosowanie ogólnoustrojowych leków przeciwbakteryjnych oraz leków na czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego.	Wyniki AAF-Syn vs. AAF (po 16 tygodniach): Stosowanie ogólnoustrojowych leków przeciwbakteryjnych: 17% vs. 34%, p = 0,049 – Stosowanie amoksyliny: 9% vs. 32%, p = 0,004 Stosowanie leków na czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego: 4% vs. 18%, p = 0,029
Candy (2018) ² badanie ASSIGN	Stosowanie ogólnoustrojowych leków przeciwzakaznych oraz leków jednoczesnych.	Wyniki AAF-Syn vs. AAF (po 8 tygodniach): Ogólne stosowanie leków jednoczesnych: 60% vs. 78%†, p = 0,117 Ogólnoustrojowe leki przeciwzakazne: 9% vs. 33%†, p = 0,018
Fox (2019) ³ ‡ badanie ASSIGN	Stosowanie leków jednoczesnych uwzględniono jako wynik eksploracyjny.	Wyniki AAF-Syn vs. AAF, odsetki zdarzeń po 26 tygodniach: Ogólne stosowanie leków jednoczesnych: 71% vs. 83%, p = 0,39 – Stosowanie leków dermatologicznych: 17% vs. 46%, p = 0,019 – Stosowanie leków przeciwgrzybiczych: 0% vs. 14%, p = 0,054 – Stosowanie emolientów i środków ochronnych: 6% vs. 29%, p = 0,023 – Stosowanie antybiotyków: 17% vs. 31%, brak wartości p.

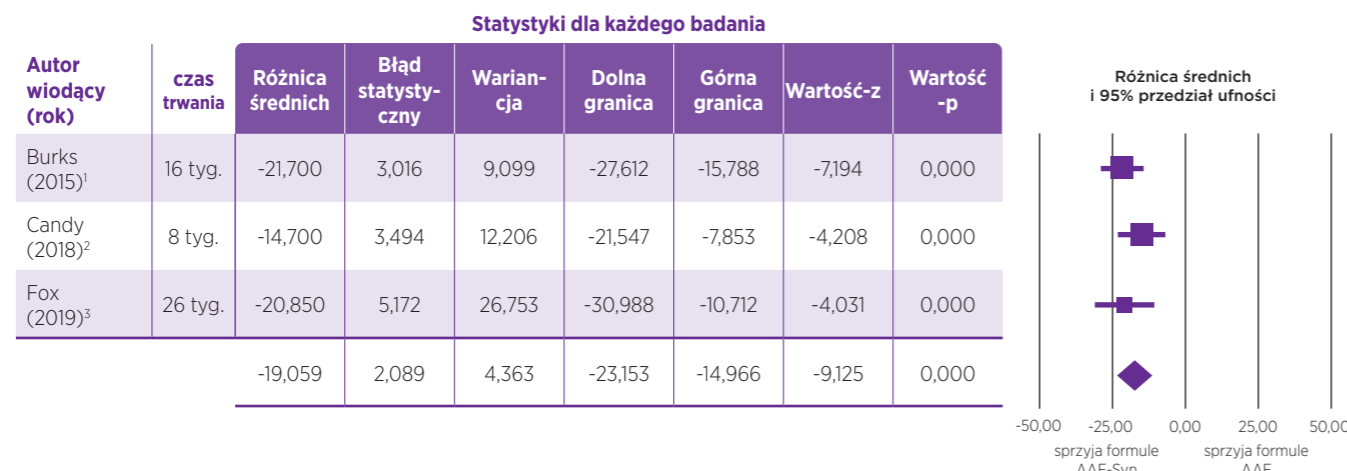
AAF-Syn: preparat aminokwasowy z synbiotykami. AAF: preparat aminokwasowy. GI: przewód pokarmowy (gastrointestinal). † Odsetek obliczony z powodu błędu w tabeli badań. ‡ Dane z badania Fox (2019)³ obejmują dane z Candy (2018)², ponieważ stanowią 26-tygodniową obserwację tej samej kohorty. § Obliczono na podstawie zgłaszanego rozmiaru podgrup, które nie stosowały antybiotyków ogólnoustrojowych, jako proporcji całkowitej liczby uczestników w każdej grupie.

Wniosek:
Niniejszy przegląd dostarcza dowodów sugerujących, że połączenie synbiotyków z mieszanką aminokwasową (AAF) przynosi korzyści kliniczne oraz może mieć potencjalne implikacje ekonomiczne.

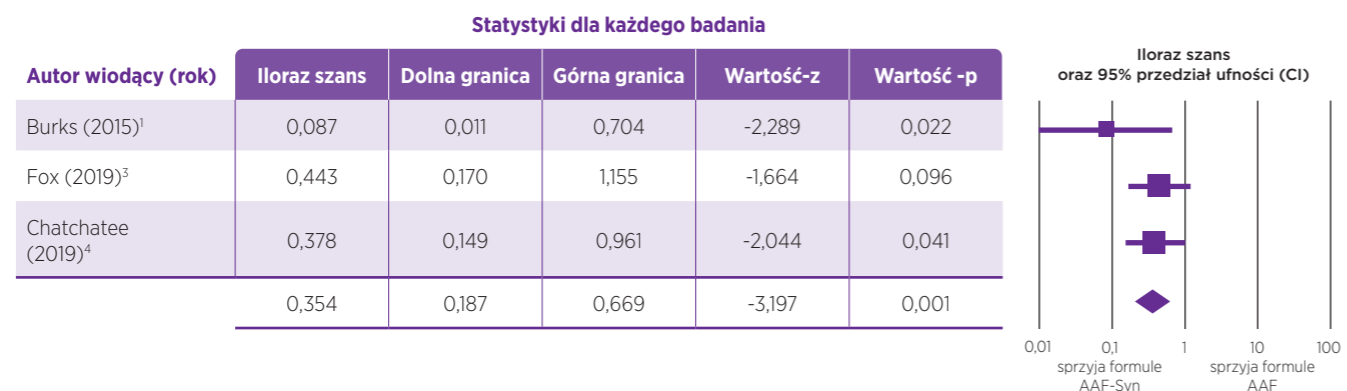
Metaanaliza wykazująca istotnie wyższe odsetki gatunków bifidobakterii w kale przy stosowaniu AAF-Syn.



Metaanaliza wykazująca istotnie niższe odsetki dorosłopodobnych gatunków Eubacterium rectale oraz Clostridium coccoides przy stosowaniu AAF-Syn.



Metaanaliza wykazująca istotnie niższe wskaźniki zakażeń przy stosowaniu AAF-Syn w porównaniu z AAF.



BADANIE RWE

Badanie oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdziło, że to, co wiemy o działaniu Neocate Syneo z kontrolowanych badań klinicznych, pokrywa się z obserwacją ze świata rzeczywistego.

neocate
SYNEO

BADANIE RWE POTWIERDZIŁO SKUTECZNOŚĆ NEOCATE SYNEO¹

- ✓ zmniejszenie występowania objawów alergii
- ✓ zmniejszenie występowania infekcji
- ✓ rzadsze przyjmowanie leków na receptę

BADANIE RWE POTWIERDZA: Mieszanka AAF z SYNEO zastosowana w warunkach rzeczywistej praktyki przynosi liczne korzyści pacjentom z ABMK

The Use of an Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy-Eect on Clinical Outcomes.

Sorensen K, Cawood AL, Cooke LH, Acosta-Mena D, Stratton RJ.

Nutrients. 2021 Jun 27;13(7):2205.

Alergia na białka mleka krowiego (ABMK) jest częsta i generuje wysokie koszty. Badania kliniczne z udziałem niemowląt z ABMK wykazały, że stosowanie preparatu aminokwasowego zawierającego prebiotyki i probiotyki (synbiotyki) (AAF-Syn) może prowadzić do istotnych redukcji liczby zakażeń, przepisywanych leków oraz hospitalizacji, w porównaniu z preparatem AAF pozbawionym synbiotyków. Efekty te nie zostały jednak dotąd potwierdzone w praktyce klinicznej „real-world”.

To retrospektywne, dopasowane badanie kohortowe analizowało dane kliniczne i dane dotyczące ochrony zdrowia z bazy The Health Improvement Network, obejmujące 148 niemowląt z ABMK (54% chłopców, średni wiek przy diagnozie 4,69 miesiąca), którym przepisano AAF-Syn (probiotyk *Bifidobacterium breve* M-16V oraz prebiotyki, w tym oligofruktozę pochodzącą z cykorii oraz inulinę długołańcuchową) lub AAF.

AAF-Syn wiązała się z mniejszą liczbą objawów (-37%, $p < 0,001$), **niższą liczbą zakażeń** (-35%, $p < 0,001$), **mniejszą liczbą przepisywanych leków** (-19%, $p < 0,001$) oraz **mniejszą liczbą kontaktów z ochroną zdrowia** (-18%, $p = 0,15$) w porównaniu z AAF. **Niemowlęta otrzymujące AAF-Syn miały istotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia stanu bezobjawowego bez konieczności stosowania hipoalergicznego preparatu (HAF)** (skorygowany HR 3,70; 95% CI 1,97–6,95; $p < 0,001$), a także **krótszy przebieg kliniczny choroby** (mediana czasu do osiągnięcia stanu bezobjawowego bez HAF: 1,35 roku vs. 1,95 roku).

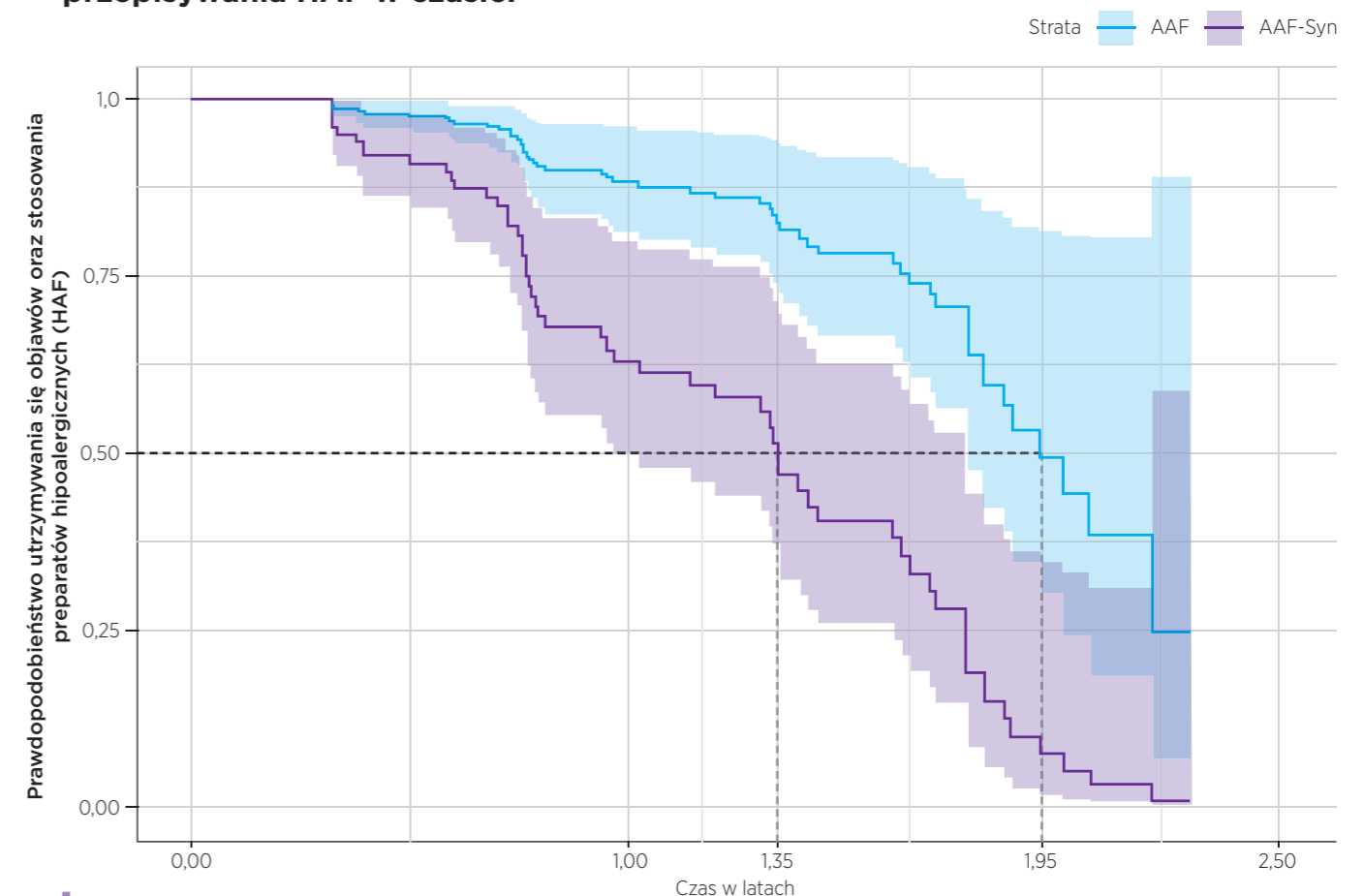
Stosowanie preparatu AAF-Syn wiązało się również z potencjalnymi oszczędnościami kosztów rzędu 452,18 GBP na niemowlę w trakcie całego przebiegu choroby. Wyniki te mogą wynikać z wpływu specyficznego synbiotyku na mikrobiotę jelitową. Konieczne są dalsze badania w celu dokładniejszego wyjaśnienia tego efektu.

Częstość występowania objawów ogólnych, zakażeń, stosowania leków oraz kontaktów z ochroną zdrowia w przeliczeniu na osoborok przy stosowaniu AAF-Syn w porównaniu z AAF.

Wynik badania	AAF-Syn (n = 74)	AAF (n = 74)	p-Value
Objawy	2,43	3,88	<0,001
Infekcje	1,82	2,81	<0,001
Przepisywane leki	16,08	19,81	<0,001
Kontakty ze służbą zdrowia	1,17	1,43	0,15

AAF-Syn: preparat aminokwasowy z synbiotykami; AAF: preparat aminokwasowy; a Punkty końcowe udokumentowane w kartach pacjentów, dotyczące wszelkich przyczyn (wszystkich możliwych zdarzeń).

Korygowany model regresji proporcjonalnych hazardów Coxa przedstawiający łączne prawdopodobieństwo utrzymania się objawów oraz kontynuacji przepisywania HAF w czasie.



Wniosek:
Niniejsze badanie typu real-world dostarcza dowodów zgodnych z wynikami badań klinicznych, wskazujących, że AAF-Syn może przynosić korzyści kliniczne i zdrowotne, a także potencjalnie wpływać na obniżenie kosztów opieki medycznej.

MIKROBIOTA I UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

dwa nierozdzielnie przenikające się światy
dla wsparcia pacjenta z ABMK



Prof. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska
– pediatra, immunolog

Kierownik Pracowni Immunologii,
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”,
Warszawa

Zaburzenie równowagi pomiędzy mikroorganizmami zasiedlającymi jelita, nazywane dysbiozą jelitową, prowadzi do zachwiania komunikacji między mikrobiomem jelitowym a układem immunologicznym, co skutkuje obniżeniem odporności oraz nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną na antygeny zewnętrzne¹. **Stan dysbiozy może doprowadzać do częstych infekcji i indukować rozwój przewlekłych chorób, w tym alergii. W próbkach kału niemowląt z ABMK występuje obniżenie liczebności bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* oraz *Bacteroidetes*. Obecna dysbioza jelitowa u dzieci z alergią może być modulowana przez aktywne biotyki (probiotyki, prebiotyki, synbiotyki) dostarczane w pożywieniu.**

Mikrobiota jelitowa we wczesnym okresie życia odpowiada za kształtowanie niedojrzałej bariery jelitowej, aktywację nieswoistej i swoistej odporności oraz rozwój tolerancji immunologicznej². W procesie tworzenia nabłonkowej bariery jelitowej szczególną rolę odgrywają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (kwas masłowy, kwas octowy, kwas propionowy), będące metabolitami mikrobioty jelitowej. Poprzez aktywację produkcji śluzu mikrobiota zmniejsza zdolności adhezyjne szkodliwych czynników (alergenów, patogenów) do nabłonków. Mikrobiota jelitowa aktywuje produkcję sekrecyjnych immunoglobulin klasy A, stanowiących pierwszą linię obrony oraz stymuluje działanie makrofagów, cytotoksycznych limfocytów CD8+ i komórek NK (ang. natural killer) odpowiedzialnych za bezpośrednie niszczenie wirusów i produkcję interferonów – głównych cytokin przeciwwirusowych. Mikrobiota jelitowa kontroluje również prawidłowe funkcjonowanie limfocytów Treg regulujących odpowiedź immunologiczną na czynniki zewnętrzne (patogeny, toksyny, alergeny). Limfocyty Treg regulując równowagę pomiędzy odpowiedzią prozapalną (Th1) i proalergiczną (Th2) odpowiadają za indukowanie tolerancji immunologicznej. Zaburzenia składu mikrobioty wpływają na nieprawidłowe działanie Treg, aktywując z jednej strony nadmierną odpowiedź limfocytów Th2, co może przyczyniać się do rozwoju alergii, z drugiej limfocytów Th1 odpowiedzialnych za przewlekłą reakcję zapalną.

Korzystne efekty zdrowotne aminokwasowej mieszanki zawierającej synbiotyki u dzieci z ABMK przedstawione w badaniach klinicznych mogą wynikać z modulacji mikrobiomu jelitowego, który jest niezbędny do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania układu immunologicznego.

W badaniach klinicznych wykazano, że mieszanka aminokwasowa z kompozycją synbiotyczną moduluje mikrobiom jelitowy dzieci z ABMK w kierunku profilu obserwowanego u zdrowych niemowląt karmionych piersią z przewagą bifidobakterii, co skutkuje wzmocnieniem odporności z mniejszą skłonnością do infekcji i ich łżejszego przebiegu.

Metaanaliza badań klinicznych z randomizacją, z grupą kontrolą pokazała, że w grupie niemowląt z ABMK żywionych aminokwasową mieszanką synbiotyczną w porównaniu do dzieci otrzymujących mieszankę aminokwasową bez synbiotyków obserwowano znamienne statystycznie³:

- zmniejszenie ryzyka infekcji o 65%,
- zmniejszenie liczby dzieci hospitalizowanych z powodu infekcji o 56%,
- zmniejszenie stosowania antybiotyków i innych leków.

Obserwacje z rzeczywistej praktyki klinicznej pokazują, że w grupie niemowląt z ABMK otrzymującej mieszankę aminokwasową z synbiotykiem w porównaniu do grupy, która otrzymywała mieszankę bez synbiotyków, obserwowano nie tylko znamienne statystycznie obniżenie liczby infekcji i przepisywanych leków, ale również zmniejszenie o 37% występowania objawów klinicznych alergii⁴.

Mieszanka aminokwasowa zawierająca prebiotyczne oligosacharydy scFOS/lcFOS i probiotyczny szczep *Bifidobacterium breve* M-16V to unikatowy produkt do postępowania w ciężkiej postaci ABMK, który niweluje skutki dysbiozy jelitowej, co przekłada się na funkcjonowanie układu immunologicznego i konkretne korzyści zdrowotne potwierdzone badaniami naukowymi^{3,4}.

Strona 3

1. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, Gillman SA, Green TD, Schwartz RH, Burks AW. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res.* 2014 Feb;75(2):343-51.2. Fox AT, et al. *Clin Transl Allergy.* 2019; 9(1):5.
2. Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Candy DCA, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ; ASSIGN study group. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2019 Jan 15;9:5.
3. Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Harthoorn LF, Langford JE, Knol J, Knipping K, Garssen J, Trendelenburg V, Pesek R, Davis CM, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K; PRESTO study team. Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Feb;149(2):650-658.e5.
4. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Jun;26(4):316-22. 6. Sorensen K, et al. *Nutrients.* 2021;13(3):935.
5. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018 Mar;83(3):677-686.
6. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Mar 14;13(3):935.
7. Sorensen K, Cawood AL, Cooke LH, Acosta-Mena D, Stratton RJ. The Use of an Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy-Effect on Clinical Outcomes. *Nutrients.* 2021 Jun 27;13(7):2205.
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Strona 5

1. Hougee S, Vriesema AJ, Wijering SC, Knippels LM, Folkerts G, Nijkamp FP, Knol J, Garssen J. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(2):107-17.2. van Esch BC, et al. *Immun Inflamm Dis.* 2016;4(2):155-165.
2. van Esch BC, et al. Post-sensitization administration of non-digestible oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V reduces allergic symptoms in micelmmun Inflamm Dis. 2016;4(2):155-165.

Strona 11

1. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Jun;26(4):316-22.
2. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018 Mar;83(3):677-686.
3. Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Candy DCA, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ; ASSIGN study group. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2019 Jan 15;9:5.
4. Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Harthoorn LF, Langford JE, Knol J, Knipping K, Garssen J, Trendelenburg V, Pesek R, Davis CM, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K; PRESTO study team. Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Feb;149(2):650-658.e5.

Strona 23

1. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Mar 14;13(3):935.

Strona 25

1. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, Gillman SA, Green TD, Schwartz RH, Burks AW. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res.* 2014 Feb;75(2):343-51.
2. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Jun;26(4):316-22.
3. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018 Mar;83(3):677-686.

4. Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Candy DCA, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ; ASSIGN study group. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2019 Jan 15;9:5.
5. Wopereis, H. Van Ampting, M.T.J. Cetinyurek-Yavuz, A. Slump, R.; Candy, D.C.A. Butt, A.M. Peroni, D.G. Vandenplas, Y. Fox, A.T. Shah, N. et al. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: A randomized controlled trial. *Clin. Transl. Allergy* 2019, 9, 27.
6. Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Harthoorn LF, Langford JE, Knol J, Knipping K, Garssen J, Trendelenburg V, Pesek R, Davis CM, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K; PRESTO study team. Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Feb;149(2):650-658.e5.
7. Wopereis, H. Chatchatee, P. Nowak-Wegrzyn, A. Lange, L. Benjaponpitak, S. Chong, K. Sangsupawanich, P. de Weerd, H. Kakourou, A. Roeselers, G. et al. Increased and enriched Bifidobacterium community in gut microbiota of infants with IgE-mediated CMA receiving a specific synbiotic-containing amino acid-based formula. In Proceedings of the FAAM-EUROBAT, Digital Event, 16-17 October 2020.

Strony 26-27

1. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Jun;26(4):316-22.
2. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018 Mar;83(3):677-686.
3. Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Candy DCA, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ; ASSIGN study group. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2019 Jan 15;9:5.
4. Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Harthoorn LF, Langford JE, Knol J, Knipping K, Garssen J, Trendelenburg V, Pesek R, Davis CM, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K; PRESTO study team. Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Feb;149(2):650-658.e5.

Strona 29

1. Sorensen K, Cawood AL, Cooke LH, Acosta-Mena D, Stratton RJ. The Use of an Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy-Effect on Clinical Outcomes. *Nutrients.* 2021 Jun 27;13(7):2205.

Strona 35

1. Bourkas AN, Lara-Corrales I. The role of nutrition, food allergies, and gut dysbiosis in immune-mediated inflammatory skin disease: a narrative review. *Curr Opin Pediatr.* 2023, 1;35(4):452-459.
2. Cukrowska B. Microbial and Nutritional Programming-The Importance of the Microbiome and Early Exposure to Potential Food Allergens in the Development of Allergies. *Nutrients.* 2018, 18;10(10):1541.
3. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Mar 14;13(3):935.
4. Sorensen K, Cawood AL, Cooke LH, Acosta-Mena D, Stratton RJ. The Use of an Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy-Effect on Clinical Outcomes. *Nutrients.* 2021 Jun 27;13(7):2205.

Neocate Syneo to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. Do postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci w alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna. Do stosowania pod nadzorem lekarza, po rozważeniu wszystkich możliwych sposobów żywienia, w tym karmienia piersią.

Ważne informacje: Karmienie piersią jest najwłaściwszym sposobem żywienia niemowlęcia.

Nutricia Polska Sp z o.o., ul. Bobrowiecka 8, 00-728 Warszawa

Więcej informacji dla lekarzy: www.akademianutricia.pl

Portal dla rodziców: www.alergianamlekokrowie.pl

Materiał przeznaczony dla osób posiadających kwalifikacje w dziedzinie medycyny, żywienia lub farmacji.

ALLG/NEO/22/08/2023

