

## KÜSIMUS

| Kas kasutada enneaegsel vastsündinul <1500 g/< 32+0 GN probiootikume või mitte ravitulemi parandamiseks? |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SIHTRÜHM:                                                                                                | ravitulemi parandamiseks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| SEKKUMINE:                                                                                               | enneaegsel vastsündinul <1500 g/< 32+0 GN probiootikume                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| VÕRDLUS:                                                                                                 | mitte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| PEAMISED<br>TULEMUSNÄITAJAD:                                                                             | Suremus ( $\leq 32$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Suremus (VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Suremus ( $\leq 32$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Suremus ( $\leq 34$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Suremus (NEK-seotud; VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Suremus (ELBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; NEK ( $\leq 32$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; NEK $\geq 2$ (VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; NEK II-III ( $\leq 34$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; NEK II-III ( $\leq 34$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; NEK ( $\leq 34$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; NEK (Bifidobacterium + Lactobacillus VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; NEK (Bifidobacterium VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; NEK (Lactobacillus VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; NEK (< 2500g), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; NEK $\geq 2$ (ELBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Hiline sepsis ( $\leq 32$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Hiline sepsis (VLBW, rinnapiimatoidul), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Hiline sepsis ( $\leq 32$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Hiline sepsis ( $\leq 34$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Hiline sepsis ( $\leq 34$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Sepsis (<2500g, probiootikumide segu), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Sepsis (<2500g), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; ELBW (NEK, sepsis, suremus), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Esmase haiglaravi kestus ( $\leq 32$ GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Kognitiivne ja motoorne areng ( $\leq 33$ GN), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; Neuroloogiline areng, tserebraalparalüüs, nägemis- ja kuulmiskahjustus, probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega; |
| KONTEKST:                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| VAATENURK:                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| TAUST:                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| HUVIDE KONFLIKT:                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## HINNANG

| Probleem                      |                                                                                                     |                                    |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Kas probleem on prioriteetne? |                                                                                                     |                                    |
| JUHINNANG DGMENT              | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL                                                                           | TÄIENDAVALD KAALUTLUSED            |
| o Ei                          | NHS Clinical Guideline: Routine use of probiotics to prevent necrotising enterocolitis in high risk | Preparaat peab olema kontrollitud, |

|                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pigem ei</li> <li>○ Pigem jah</li> <li>● jah</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul> | <p><b>preterm infants (1).</b></p> <p>Nekrotiseeriv enterokoliit (NEK) on endiselt kõige sagedasem omandatud seedetrakti ja kirurgiline erakorraline seisund väga madala sünnikaaluga (VLBW) enneaegsetel imikutel. Selle ligikaudne suremus on 20–25% ning see on seotud mitmete haigustega, sealhulgas lühikese soole sündroom, pikaajaline haiglas viibimine ja pikaajaline neuroarenguline viivitus.</p> | kvaliteetne. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|

## Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

| HINNANG                                                                                                                                                       | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | TÄIENDAVALD KALUTLUSED |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tühine</li> <li>○ Väike</li> <li>○ Mõõdukas</li> <li>● Suur</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul> | <p><b>Sharif et al 2023 (2)</b></p> <p>NEK on ägeda soolestiku nekroosi sündroom teadmata põhjustega, mis mõjutab umbes 5% väga enneaegsetest või VLBW imikutest. NEK-i haigestunud imikutel esineb rohkem nakkusi, nende toitainete tarbimine on madalam, kasv aeglasem ning nad viibivad intensiivravi osakonnas ja haiglas kauem kui sama gestatsioonieaga imikud, kellel NEK-i ei ole. Seotud suremusmäär on ligikaudu 20% ning NEK-i haigestunud imikutel, eriti kui sellega kaasneb vereringe infektsioon, on kõrgem risk neuroarenguliste probleemide ja puude tekkeks võrreldes eakaaslastega.</p> <p><b>NEK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probiotikumid võrreldes platseebo või probiotikumide mittetarbimisega võivad vähendada NEK-i esinemist enne haiglast väljakirjutamist väga enneaegsetel või väga madala sünnikaaluga (VLBW) imikutel.</li> <li>• Probiotikumid võrreldes platseebo või probiotikumide mittetarbimisega võivad avaldada vähe või üldse mitte mingit mõju NEK-i esinemisele enne haiglast väljakirjutamist äärmiselt enneaegsetel või äärmiselt madala sünnikaaluga (ELBW) imikutel.</li> <li>• Ei leitud tõendeid alamrühmade erinevuste kohta seoses probiotikumide perekonnaga NEK-i osas.</li> </ul> <p><b>Suremus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probiotikumid võrreldes platseebo või probiotikumide mittetarbimisega tõenäoliselt vähendavad kõigi põhjuste suremust enne haiglast väljakirjutamist väga enneaegsetel või väga madala sünnikaaluga (VLBW) imikutel.</li> <li>• Probiotikumid võrreldes platseebo või probiotikumide mittetarbimisega võivad avaldada vähe või üldse mitte mingit mõju kõigi põhjuste suremusele enne haiglast väljakirjutamist äärmiselt enneaegsetel või äärmiselt madala sünnikaaluga (ELBW) imikutel.</li> <li>• Ei ole tõendeid alamrühmade erinevuste kohta probiotikumide perekonna alusel kõigi</li> </ul> |                        |

põhjuste suremuse osas.

**Hiline sepsis:**

- Probiotikumid võrreldes platseebo või probiotikumide mittetarbimisega avaldavad tõenäoliselt vähe või üldse mitte mingit mõju hilise algusega invasiivse infektsiooni esinemisele enne haiglast väljakirjutamist väga enneaegsetel või väga madala sünnikaaluga (VLBW) imikutel.
- Probiotikumid võrreldes platseebo või probiotikumide mittetarbimisega võivad avaldada vähe või üldse mitte mingit mõju hilise algusega invasiivse infektsiooni esinemisele enne haiglast väljakirjutamist äärmiselt enneaegsetel või äärmiselt madala sünnikaaluga (ELBW) imikutel.
- Ei ole tõendeid alamrühmade erinevuste kohta probiotikumide perekonna alusel hilise algusega invasiivse infektsiooni osas.

**Esmase haiglaravi kestus:**

- Metaanalüüs näitas, et probiotikumide kasutamine võib vähendada haiglas viibimise kestust.
- Ei leitud tõendeid alamrühmade erinevuste kohta probiotikumide perekonna alusel haiglas viibimise kestuse osas.

**Teised tulemid:**

- Probiotikumid võrreldes platseebo või probiotikumide mittetarbimisega võivad avaldada vähe või üldse mitte mingit mõju neuroarengulisele kahjustusele 18 kuu kuni kolme aasta vanustel väga enneaegsetel või väga madala sünnikaaluga (VLBW) imikutel ning „varajase õppimise koondskoorile“.
- Ükski üksikuuring ei näidanud probiotikumide mõju tserebraalparalüüsile, nägemis- või kuulmispuudele.

**Sun et al 2017 (3)**

Probiotikumid parandasid väga madala sünnikaaluga (VLBW) imikute tervisetulemusi, sealhulgas vähendasid oluliste meditsiiniliste tüsistuste, nagu nekrotiseeriv enterokoliit (NEK) ja sepsis, esinemissagedust ning vähendasid suremust ja haiglas viibimise kestust.

Probiotikumide mõju kehakaalu kasvule ja intraventrikulaarsele hemorraagiale (IVH) ei olnud statistiliselt oluline.

**Dermyshe et al 2017 (4)**

Probiotikumide kasutamine enneaegsetel imikutel oli seotud statistiliselt olulise NEK-i, hilise algusega sepsise ja suremuse vähenemisega, kusjuures NEK-i esinemissagedus vähenes peaaegu 50% ja suremus

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>25%.</p> <p>ELBW imikutele probiootikumide ohutuse ja tõhususe hindamiseks puudub endiselt piisav kliiniliste uuringute andmestik. Meie metaanalüüs näitas suundumust NEK-i, sepsise ja suremuse vähenemisele, kuid see ei olnud statistiliselt oluline.</p> <p>Probiootikumide kasutuselevõttuga seotud NEK-i vähenemine võib olla seotud ka teiste praktika muutustega, näiteks antenataalse antibiootikumide kasutamise vähenemisega, rinnaga toitmise suurenemisega või hilise nabaväadi klambrist vabastamise rõhutamisega.</p> <p><b>Aceti et al 2017 (5)</b></p> <p><b>Hilise algusega sepsis (LOS)</b> esines vähematel imikutel, kellele manustati probiootikume, võrreldes kontrollrühmaga.</p> <p><b><u>PROBIOOTIKUMI VALIK + MANUSTAMINE</u></b></p> <p><b>ESPGHAN 2020 (6)</b></p> <p>Kui kõik ohutusnõuded on täidetud, on praegu tingimuslik soovitus (madal tõendatus) manustada kas <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC53103 või kombinatsiooni <i>Bifidobacterium infantis</i> Bb-02, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 ja <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4, et vähendada NEK-i esinemist. Uuritud mikroorganismide mitmekesisus ja annustamisviisid ei ole võimaldanud teha spetsiifilisi soovitusi konkreetsete tüvede kohta.</p> <p><b>Thomas et al 2017 (7)</b></p> <p>Ainult uuringutes, kus kasutati probiootikumide kombinatsiooni <i>Lactobacillus</i> ja <i>Bifidobacterium</i> liikidest, täheldati statistiliselt olulist NEK-i ja suremuse vähenemist..</p> <p><b>Sun et al 2017 (3)</b></p> <p>Probiootikumid on tõhusamad, kui neid manustatakse rinnapiimas ja piimasegus, tarbitakse vähem kui 6 nädalat, annus on <math>&lt;10^9</math> CFU/päevas ning sisaldavad mitut tüve. Probiootikumid olid kõige tõhusamad rühmades, kus oli kõrgem rinnapiimatoitmise tase ja madalam antenataalse steroidravi tase.</p> <p><b>Dermyshe et al 2017 (4)</b></p> <p>Tõendid viitavad, et mitme tüve või mitme liigi probiootikumidel võib olla suurem ja ühtlasem toime kui ühe tüve probiootikumidel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suukaudne <i>Lactobacillus reuteri</i> ei näi mõjutavat oluliselt NEK-i ja/või suremuse määra enneaegsetel imikutel.</li> <li>• <i>Lactobacillus GG</i> vähendas oluliselt NEK-i, kuid ei avaldanud olulist mõju hilise algusega sepsise ja suremuse määra VLBW imikutel (harvadel juhtudel on teatatud sepsisest, mis on seotud <i>Lactobacillus</i> liikidega kõrge riskiga patsientidel).</li> <li>• Kahe tüüpi probiootikumide segu vähendas statistiliselt oluliselt NEK-i ja suremust, kuid hilise</li> </ul> |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                               | <p>algusega sepsise vähenemist olulisel määral ei täheldatud (tendents kasuks, kuid mitte statistiliselt oluline).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probiootikumisegu <i>Infloran</i> (sisaldab <i>L. acidophilus</i> ja <i>B. infantis</i>) puhul näitas üks RCT uuring umbes 80% NEK-i ja suremuse vähenemist.</li> </ul> <p>Probiootikumide manustamise alustamine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esimese elunädala jooksul (peaaegu kõigis kaasatud uuringutes).</li> <li>• Niipea kui alustati minimaalset enteraalset toitmist või 48 tunni jooksul, või kui imikutel olid stabiilsed elulised näitajad.</li> <li>• Niipea kui imikud taluvad enteraalset toitmist.</li> <li>• Rinnapiimaga toitvatel enneaegsetel imikutel on probiootikumidel ennetav toime NEK-i vastu esimese kahe elunädala jooksul, kuid mitte ainult piimasegus toidetutel, mis viitab sellele, et probiootikumide tõhusust mõjutavad tugevalt toitmispärad.</li> </ul> <p><b>Bi et al 2019</b> (8)</p> <p>Uuring näitas, et võrreldes platseeboga on probiootikumisegul suur eelis ja elujõulisus NEK-i ja soolestiku sepsise esinemise ennetamisel ning suremuse vähendamisel enneaegsetel imikutel.</p> <p>Laktobatsillid ja Bifidobakterid vähendasid mõlemad NEK esinemissageduse riski võrreldes platseeboga</p> <p><i>Bacillus</i> and <i>Saccharomyces</i> uuringute tulemused ei näidanud olulist statistilist erinevust võrreldes platseeboga.</p> <p><b>Aceti et al 2017</b> (5)</p> <p>Erinevate probiootikumitüvede segu võib olla tõhusam hilise algusega sepsise vähendamisel ainult rinnapiimaga toitvatel enneaegsetel imikutel. Võimalik seletus on, et segu pakub paremat ökoloogilist barjääri ja mitmekesisemat immuunvastust kui ühe tüve probiootikum.</p> <p><b>Upadhyay et al 2020</b> (9)</p> <p>Imikutel, kellele alustati probiootikumravi esimese elunädala jooksul, oli väiksem kuulumispuude risk võrreldes kontrollrühmaga (RR 0,25; 95% CI 0,07–0,88) (n = 838; I<sup>2</sup> = 15,2%; p = 0,03). Kuigi statistilist olulisust ei saavutatud, näitas uuring ka, et imikutel, kellele alustati probiootikume esimese elunädala jooksul ja kes said rohkem kui ühe tüvega probiootikume, oli kõrgem keskmine motoorne skoor (WMD 1,42; 95% CI –0,15 kuni 3,00) (n = 1087; I<sup>2</sup> = 0,0%; p = 0,07) ja väiksem kuulumispuude risk (RR 0,33; 95% CI 0,11–1,02) (n = 965; I<sup>2</sup> = 62,8%; p = 0,05) võrreldes kontrollgrupiga.</p> |                        |
| <b>Soovimatu mõju</b><br>Kui suur on eeldatav soovimatu mõju? |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |
| HINNANG                                                       | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | TÄIENDAVAD KAALUTLUSED |

|                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Suur</li> <li>○ Mõõdukas</li> <li>● Väike</li> <li>○ Tühine</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul> | <p><b>ESPGHAN 2020 (6)</b></p> <p>Probiotikumid võivad teoreetiliselt põhjustada vähemalt viit tüüpi kõrvaltoimeid: süsteemsed infektsioonid, kahjulikud ainevahetuslikud tegevused, liigne immuunsüsteemi stimuleerimine, antibiootikumiresistentsusgeenide ülekandumine ning seedetrakti kõrvaltoimed, näiteks soolegaasi teke.</p> <p>On mitmeid näiteid probiootikumitüvedest, mis võivad kanda edasi ülekantavaid geene. Eriti antibiootikumide surve all, näiteks intensiivravi osakonnas (NICU), võib horisontaalse geeniedastuse risk olla suurem ja see võib kaasa aidata antibiootikumiresistentsuse suurenemisele.</p> <p>Kaubanduslike või meditsiiniliste probiootikumitoodete pakenditel olevad tooteinfo ei vasta tihti tegelikule koostisele liikide identiteedi ja bakterite arvu osas, või võib sisalduda saastumist mitteprobiootiliste bakteritega.</p> <p>Lisaks pakendil märgitud annustele on teada, et tegelikud elusolevate bakterite arvud on sageli palju väiksemad, mõnikord vaid mõned protsendid sellest, mis on toodete pakendil välja toodud. Seetõttu peaksid probiootikumide tarnijad alati esitama aruanded oma toodetes sisalduvate elusolevate bakterite arvu kohta, sealhulgas stabiilsuse analüüsi.</p> | <p>Uuringutest ei selgunud olulisi vastunäidustusi probiootikumide kasutamisele</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|

## Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

| HINNANG                                                                                                                                                   | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Väga madal</li> <li>○ madal</li> <li>● Mõõdukas</li> <li>○ väga</li> <li>○ kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul> | <p>NHS vastav juhend on kõige uuem, kuid soovitude aluseks olevat tõendusmaterjali on keeruline välja selgitada.</p> <p>Lisaks leiti üheksa süstemaatilist ülevaadet/metaanalüüsi. Nende tulemuste põhjal leiti, et probiootikumidel võib olla positiivne mõju mitmele tervisetulemile (nt nekrootilise enterokoliidi esinemise vähenemine, suremuse vähenemine, hilise sepsise esinemise vähenemine). Samas on uuringute tulemused heterogeensed. Parema tõendatuse on alla 34 GN sündinud enneaegsete vastsündinute osas, samas alla 1kg kaaluvate enneaegsete vastsündinute osas on tõendatus madal.</p> | <p>Tõendatuse aste varieerus kõrge kuni väga madalani.</p> |

## Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

| HINNANG                                                                                                                                       | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL           | TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</li> </ul> | <p>Vastavat tõendust ei leitud.</p> |                         |

|                                                                                                                                                                 |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</li> </ul> |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

## Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahekord viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

| HINNANG                                                                                                                                                                                                                                                     | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL | TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ soosib võrdlust</li> <li>○ pigem soosib võrdlust</li> <li>○ ei soosi sekkumist ega võrdlust</li> <li>● pigem soosib sekkumist</li> <li>○ soosib sekkumist</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul> |                           |                          |

## Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

| HINNANG                                                                                                                                                      | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL | TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ei</li> <li>○ Pigem ei</li> <li>○ Pigem jah</li> <li>● jah</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul> |                           |                          |

## Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

| HINNANG                                                                                                                                                      | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL                                                                                                                                                                                                                                                   | TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ei</li> <li>○ Pigem ei</li> <li>○ Pigem jah</li> <li>● jah</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul> | <p>Soomes kasutusel <b>ProPremis</b></p> <p>Koostis (vastab ESPGHAN 2020 soovitusel):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Bifidobacterium infantis Bb-02 (DSM 33361), 350 miljonit CFU-d</li> <li>● Bifidobacterium lactis (BB-12®), 350 miljonit CFU-d</li> </ul> | <p>Hetkel ülimalt keeruline probiootikume B infantis Bb-02, B lactis Bb-12 ja Str thermophilus TH-4 saada. Pole kättesaadavad.</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Streptococcus thermophilus (TH-4®), 300 miljonit CFU-d</li> </ul> <p>Väga kõrge ohutuse tagab rangelt kontrollitud tootmiskeskond ja valmistamisprotsessid.</p> <p><b>ProPremis uuring (Austraalia, Uus-Meremaa)</b> – NEK-i riski langus 54%; NEK-iga seotud suremuse langus 63%.</p> |  |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

OTSUSTE KOKKUVÕTE

|                    | JUDGEMENT                          |                                             |                                                        |                                           |                  |           |                            |
|--------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|-----------|----------------------------|
| PROBLEEM           | Ei                                 | Pigem ei                                    | Pigem jah                                              | jah                                       |                  | Varieerub | Ei oska öelda              |
| SOOVITUD MÕJU      | Tühine                             | Väike                                       | Mõõdukas                                               | Suur                                      |                  | Varieerub | Ei oska öelda              |
| SOOVIMATU MÕJU     | Suur                               | Mõõdukas                                    | Väike                                                  | Tühine                                    |                  | Varieerub | Ei oska öelda              |
| TÕENDATUSE KINDLUS | Väga madal                         | madal                                       | Mõõdukas                                               | väga                                      |                  |           | kaasatud uuringud puuduvad |
| VÄÄRTUSHINNANGUD   | oluline ebakindlus või varieeruvus | võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus | oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub | oluline ebakindlus või varieeruvus puudub |                  |           |                            |
| MÕJUDE TASAKAAL    | soosib võrdlust                    | pigem soosib võrdlust                       | ei soosi sekkumist ega võrdlust                        | pigem soosib sekkumist                    | soosib sekkumist | Varieerub | Ei oska öelda              |
| VASTUVÕETAVUS      | Ei                                 | Pigem ei                                    | Pigem jah                                              | jah                                       |                  | Varieerub | Ei oska öelda              |
| TEOSTATAVUS        | Ei                                 | Pigem ei                                    | Pigem jah                                              | jah                                       |                  | Varieerub | Ei oska öelda              |

SOOVITUSE LIIK

|                           |                               |                                                    |                               |                                  |
|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Tugev soovitus mitte teha | Nõrk soovitus sekkumise vastu | Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt | Nõrk soovitus sekkumise poolt | Tugev soovitus teha              |
| <input type="radio"/>     | <input type="radio"/>         | <input type="radio"/>                              | <input type="radio"/>         | <input checked="" type="radio"/> |

## JÄRELDUSED

Soovitus

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

## VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Radbone, L, Dietitian, L, Clarke, P. Clinical Guideline: Routine use of probiotics to prevent necrotising enterocolitis in high risk preterm infants.NHS. East of England Neonatal ODN; 2022.
2. Sharif, S, Meader, N, Oddie, SJ, et al, . Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants.Cochrane Database Syst Rev; 2023.
3. Sun, J, Marwah, G, Westgarth, M, et al, . Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis.Adv Nutr; 2017.
4. Dermyshe, E, Wang, Y, Yan, C, et al, . The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants.Neonatology; 2017.
5. Aceti, A, Maggio, L, Beghetti, I, et al, . Probiotics Prevent Late-Onset Sepsis in Human Milk-Fed, Very Low Birth Weight Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis.Nutrients; 2017.
6. van den Akker, CHP, van Goudoever, JB, Shamir, R, et al, . Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics.J Pediatr Gastroenterol Nutr; 2020.
7. Thomas, JP, Raine, T, Reddy, S, et al, . Probiotics for the prevention of necrotising enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review.Acta Paediatr; 2017.
8. Bi, LW, Yan, BL, Yang, QY, et al, . Probiotic strategies to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis.Pediatr Surg Int; 2019.
9. Upadhyay, RP, Taneja, S, Chowdhury, R, et al, . Effect of prebiotic and probiotic supplementation on neurodevelopment in preterm very low birth weight infants: findings from a meta-analysis.Pediatric Research; 2020.