

Autor(id): Berit Mägi

Küsimus: Kas enneaegsel vastsündinul <1500 g/< 32+0 GN parandab ravitulemusi probiootikumide kasutamine võrreldes nende mitte kasutamisega?

Kontekst:

Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegsel vastsündinul <1500 g/< 32+0 GN probiootikumide	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Suremus (≤ 32 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

54 ^{1,a,b}	juhuslikustatud uuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	255/5337 (4.8%)	324/5147 (6.3%)	suhteline risk (RR) 0.77 (0.66 to 0.90)	14 vähem / 1,000 (21 vähem to 6 vähem)	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^c	KRIITILINE
---------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	--	-------------------------------	------------

Suremus (VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

22 ^{2,d}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	174/3527 (4.9%)	232/3427 (6.8%)	suhteline risk (RR) 0.72 (0.57 to 0.92)	19 vähem / 1,000 (29 vähem to 5 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	--	---------------	------------

Suremus (≤ 32 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

21 ^{3,e,f}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	- The mean mortality rate in the probiotics group was 6.8% compared with 8.8% in the control group. - The meta-analysis showed that there was a significantly lower risk ratio in mortality of 22% (95% CI: 0.66%, 0.93%; <i>P</i> = 0.01) in the probiotics group compared with the control group. - A significant effect was also found in trials with infants of <29 wk gestation (<i>P</i> < 0.05) compared with trials with infants of >29 wk gestation.				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
---------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	---------------	------------

Suremus (≤ 34 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

27 ^{4,g,h}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ⁱ	207/4177 (5.0%)	268/4039 (6.6%)	suhteline risk (RR) 0.77 (0.65 to 0.92)	15 vähem / 1,000 (23 vähem to 5 vähem)	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ⁱ	KRIITILINE
---------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--	-----------------	-----------------	---	--	-------------------------------	------------

Suremus (≤ 34 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

11 ^{4,h,j}	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	189/6140 (3.1%)	383/4978 (7.7%)	suhteline risk (RR) 0.71 (0.62 to 0.81)	22 vähem / 1,000 (29 vähem to 15 vähem)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
---------------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	---------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegsel vastsündinul <1500 g/< 32+0 GN probiootikume	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Suremus (NEK-seotud; VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

10 ^{2,k}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^f	puudub	24/2318 (1.0%)	39/2324 (1.7%)	suhteline risk (RR) 0.64 (0.38 to 1.07)	6 vähem / 1,000 (10 vähem to 1 rohkem)	⊕⊕○○ Mada ^l	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	----------------	----------------	---	--	---------------------------	------------

Suremus (ELBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

4 ^{2,m}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^f	puudub	60/562 (10.7%)	80/559 (14.3%)	suhteline risk (RR) 0.78 (0.50 to 1.20)	31 vähem / 1,000 (72 vähem to 29 rohkem)	⊕⊕○○ Mada ^l	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	----------------	----------------	---	--	---------------------------	------------

NEK (≤ 32 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

57 ^{1,b,n}	juhuslikustatud uuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	182/5569 (3.3%)	321/5349 (6.0%)	suhteline risk (RR) 0.54 (0.46 to 0.65)	28 vähem / 1,000 (32 vähem to 21 vähem)	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^c	KRIITILINE
---------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	-------------------------------	------------

NEK ≥2 (VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

23 ^{2,o}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	145/3703 (3.9%)	240/3622 (6.6%)	suhteline risk (RR) 0.57 (0.43 to 0.74)	28 vähem / 1,000 (38 vähem to 17 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	---------------	------------

NEK II-III (≤ 34 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

29 ^{4,h,p}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	146/4304 (3.4%)	253/4231 (6.0%)	suhteline risk (RR) 0.57 (0.47 to 0.70)	26 vähem / 1,000 (32 vähem to 18 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
---------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	---------------	------------

NEK II-III (≤ 34 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

14 ^{4,h,q}	vaatlusuuringud	väike	suur ^r	väike	väike	puudub	189/6655 (2.8%)	383/7124 (5.4%)	suhteline risk (RR) 0.51 (0.37 to 0.70)	26 vähem / 1,000 (34 vähem to 16 vähem)	⊕○○○ Väga mada ^l	KRIITILINE
---------------------	-----------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	---	--------------------------------	------------

NEK (≤ 34 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegsel vastündinul <1500 g/< 32+0 GN probiootikume	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
25 ^{5,p,s}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	143/3679 (3.9%)	231/3666 (6.3%)	šansside suhe (OR) 0.60 (0.48 to 0.74)	24 vähem / 1,000 (32 vähem to 16 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE

NEK (Bifidobacterium + Lactobacillus VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

6 ^{6,1,u}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	suur ^v	puudub	14/434 (3.2%)	31/398 (7.8%)	suhteline risk (RR) 0.45 (0.25 to 0.80)	43 vähem / 1,000 (58 vähem to 16 vähem)	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas ^v	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---------------	---------------	---	---	-------------------------------	------------

NEK (Bifidobacterium VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

7 ^{6,u,w}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^f	puudub	74/1270 (5.8%)	93/1159 (8.0%)	suhteline risk (RR) 0.75 (0.56 to 1.01)	20 vähem / 1,000 (35 vähem to 1 rohkem)	⊕⊕⊖⊖ Mada ^f	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	----------------	----------------	---	---	---------------------------	------------

NEK (Lactobacillus VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

6 ^{6,u,x}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^f	puudub	20/682 (2.9%)	30/689 (4.4%)	suhteline risk (RR) 0.67 (0.39 to 1.17)	14 vähem / 1,000 (27 vähem to 7 rohkem)	⊕⊕⊖⊖ Mada ^f	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	---------------	---------------	---	---	---------------------------	------------

NEK (< 2500g), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

34 ^{7,y,z}	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^r	väike	suur ^{f,v}	puudub	NEK-i esinemissageduse risk probiootikumide segu rühmas (2,48%) oli u 40% platseeborühma omast (6,33%) (RR = 0,40, 95% CI 0,29–0,56, P < 0,05; heterogeensus, I2 = 0,0%, P = 0,47).				⊕⊕⊖⊖ Mada ^{f,r,v}	KRIITILINE
---------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	---------------------	--------	---	--	--	--	-------------------------------	------------

NEK ≥2 (ELBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

5 ^{2,aa}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^f	puudub	71/797 (8.9%)	85/799 (10.6%)	suhteline risk (RR) 0.86 (0.65 to 1.16)	15 vähem / 1,000 (37 vähem to 17 rohkem)	⊕⊕⊖⊖ Mada ^f	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	---------------	----------------	---	--	---------------------------	------------

Hiline sepsis (≤ 32 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

49 ^{1,ab,b}	juhuslikustatud uuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	772/5040 (15.3%)	835/4836 (17.3%)	suhteline risk (RR) 0.89 (0.82 to 0.97)	19 vähem / 1,000 (31 vähem to 5 vähem)	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas ^c	KRIITILINE
----------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	------------------	------------------	---	--	-------------------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegsel vastsündinul <1500 g/< 32+0 GN probiootikume	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Hiline sepsis (VLBW, rinnapiimatoidul), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

15 ^{8,ac,ad}	juhuslikustatud uuringud	suur ^{ae}	väike	väike	väike	puudub	114/760 (15.0%)	151/756 (20.0%)	suhteline risk (RR) 0.76 (0.62 to 0.94)	48 vähem / 1,000 (76 vähem to 12 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Mõõdukas ^{ae}	KRIITILINE
-----------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	--	--	--------------------------------	------------

Hiline sepsis (≤ 32 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

24 ^{3,af,f}	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^r	väike	väike	puudub	- The mean sepsis rate in the probiotics group was 15.1% compared with 18.5% in the control group following probiotics administration. The meta-analysis showed that there was a significantly lower risk ratio of 17% (95% CI: 0.71%, 0.96%; <i>P</i> = 0.02) in the probiotics group compared with the control group. - The effect of probiotics on sepsis was statistically significant in reducing the incidence of sepsis when the study quality was moderate (<i>P</i> < 0.05) compared with high-quality studies (<i>P</i> > 0.05). - It was also found that the effect of probiotics on sepsis was statistically significant in reducing its incidence when probiotics consumption was <109 CFU (<i>P</i> < 0.05) compared with >109 CFU (<i>P</i> > 0.05). - A significant effect was also found in trials of infants with gestational age <29 wk (<i>P</i> < 0.01) compared with trials of infants with a gestational age of ≥29 wk (<i>P</i> > 0.05).			⊕⊕⊕⊕ Mõõdukas ^r	KRIITILINE
----------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	--	--	--	-------------------------------	------------

Hiline sepsis (≤ 34 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

28 ^{4,ag,h}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	597/4042 (14.8%)	661/3945 (16.8%)	suhteline risk (RR) 0.88 (0.80 to 0.97)	20 vähem / 1,000 (34 vähem to 5 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
----------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	------------------	------------------	--	---	---------------	------------

Hiline sepsis (≤ 34 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

8 ^{4,ah,h}	vaatluuuringud	väike	suur ^r	väike	väike	puudub	644/4876 (13.2%)	660/3772 (17.5%)	suhteline risk (RR) 0.81 (0.69 to 0.96)	33 vähem / 1,000 (54 vähem to 7 vähem)	⊕○○○ Väga madal ^r	KRIITILINE
---------------------	----------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	------------------	------------------	--	---	---------------------------------	------------

Sepsis (<2500g, probiootikumide segu), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

12 ^{7,ai,z}	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^r	väike	väike	puudub	293/1593 (18.4%)	342/1604 (21.3%)	suhteline risk (RR) 0.86 (0.75 to 0.99)	30 vähem / 1,000 (53 vähem to 2 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Mõõdukas ^r	KRIITILINE
----------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	------------------	------------------	--	---	-------------------------------	------------

Sepsis (<2500g), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegsel vastsündinul <1500 g/< 32+0 GN probiootikume	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
28 ^{7,aj,z}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	617/3957 (15.6%)	707/3932 (18.0%)	suhteline risk (RR) 0.87 (0.79 to 0.96)	23 vähem / 1,000 (38 vähem to 7 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE

ELBW (NEK, sepsis, suremus), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

3 ^{4,ak,h}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Äärmiselt väikese sünnikaaluga (ELBW) imikute hulgas ei näidanud uuring statistiliselt olulist vähenemist II–III st NEK-is (RR 0,93, 95% CI 0,67–1,27; p = 0,64), sepsises (RR 0,98, 95% CI 0,80–1,22; p = 0,88) ega suremuses (RR 0,89, 95% CI 0,62–1,26; p = 0,50).				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
---------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------	------------

Esmase haiglaravi kestus (≤ 32 GN või VLBW), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

19 ^{3,al,f}	juhuslikustatud uuringud	väike	suur	väike	suur ^l	puudub	Probiootikumide rühmas oli haiglas viibimise keskmine kestus 48,07 päeva (standardhälve 20,82 päeva) võrreldes kontrollrühma keskmisega 50,40 päeva (SD 21,65 päeva). Metaanalüüs näitas, et probiootikumide rühmas oli haiglasoleku kestus statistiliselt oluliselt lühem — 3,81 päeva võrra (95% usaldusvahemik: –5,77 kuni –1,86 päeva; <i>p</i> < 0,001). Mööduka kvaliteediga uuringutes oli haiglasviibimine oluliselt lühem, kuni 6,32 päeva võrra (95% CI: –10,97 kuni –1,68 päeva; <i>p</i> < 0,01) võrreldes kõrge kvaliteediga uuringutega, kus erinevus oli –2,32 päeva (95% CI: –4,62 kuni 0,01 päeva; <i>p</i> > 0,05). Probiootikumid annuses alla 10⁹ CFU vähendasid haiglas viibimise kestust olulisemalt (–3,66 päeva; 95% CI: –6,25 kuni –1,08 päeva; <i>p</i> < 0,01) kui annused ≤10 ⁹ CFU (–2,2 päeva; 95% CI: –8,0 kuni 3,7 päeva). Mitte tüvega probiootikumid vähendasid haiglasviibimise kestust olulisemalt (–6,14 päeva; 95% CI: –6,90 kuni –5,30 päeva; <i>p</i> < 0,001) kui ühe tüvega probiootikumid (–3,00 päeva; 95% CI: –4,55 kuni –1,46 päeva; <i>p</i> > 0,05). Alla 29. rasedusnädalal sündinud imikutel oli haiglasviibimine lühem (–3,82 päeva; 95% CI: –7,09 kuni –0,56 päeva; <i>p</i> < 0,05) võrreldes 29. või enam rasedusnädalal sündinutega (–3,66 päeva; 95% CI: –6,16 kuni –1,15 päeva). Alla 6 nädala jooksul probiootikume saanud imikutel oli haiglasviibimine oluliselt lühem (–4,32 päeva; 95% CI: –7,23 kuni –1,41 päeva; <i>p</i> < 0,05) võrreldes imikutega, kes said probiootikume 6 või enam nädalat (–3,25 päeva; 95% CI: –6,59 kuni –0,8 päeva; <i>p</i> > 0,05).				⊕⊕○○ Madal ^l	OLULINE
----------------------	--------------------------	-------	------	-------	-------------------	--------	---	--	--	--	----------------------------	---------

Kognitiivne ja motoorne areng (≤ 33 GN), probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

4 ^{9,am,n}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	suur ^{ao}	suur ^l	puudub	Kognitiivne areng: Probiootikumide manustamine ei mõjutanud oluliselt keskmist vaimse arengu skoori (kaalutud keskmine erinevus, WMD 0,20; 95% usaldusvahemik: –1,42 kuni 1,83) (<i>n</i> = 1388, <i>I</i> ² = 0,0%, üldmõju <i>p</i> -väärtus = 0,81; madala kvaliteediga tõend).Probiootikumidega täiendamine ei mõjutanud ka kognitiivse häire riski (suhteline risk, RR 0,98; 95% CI: 0,75 kuni 1,27)				⊕⊕○○ Madal ^{ao,l}	KRIITILINE
							Motoorne areng: Keskmises motoorses skooris sekkumis- ja kontrollrühma vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust (WMD 1,04; 95% CI: –0,43 kuni 2,50) (<i>n</i> = 1388, <i>I</i> ² = 0,0%, <i>p</i> = 0,16; madala kvaliteediga tõend).Sekkumine ei mõjutanud motoorse arengu häire riski (RR 1,06; 95% CI: 0,79 kuni 1,42).					

Neuroloogiline areng, tserebraalparalüüs, nägemis- ja kuulmiskahjustus, probiootikumide manustamine võrreldes mitte manustamisega

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegsel vastsündinul <1500 g/< 32+0 GN probiootikume	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
5 ^a .an.ap	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	suur ^{ao}	väga suur ^{lv}	puudub	Probiootikumide manustamine ei mõjutanud neuroarengu häirete (NDI) riski (RR 0,90; 95% usaldusvahemik: 0,75–1,09). Tundlikkusanalüüsis ei täheldatud märkimisväärselt muutust kombineeritud mõju suurusel NDI osas (RR 0,97; 95% CI: 0,80–1,19) (n = 1388, I ² = 0,0%, üldmõju p-väärtus = 0,77). Probiootikumide manustamine ei mõjutanud ka tserebraalparalüüsi riski (RR 1,33; 95% CI: 0,84–2,11) ega nägemispuude riski (RR 0,34; 95% CI: 0,07–1,64). Mõju kuulmislanguse riskile (RR 0,38; 95% CI: 0,14–1,07) lähendas statistilist olulisust, kusjuures kombineeritud hinnangut mõjutas märkimisväärselt Jacob jt uuring, mis näitas probiootikumide kasutamisega kuulumiskahjustuse riski olulist vähenemist.				 Väga madal ^{ao,lv}	KRIITILINE

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio

Selgitused

- a. Costeloe 2015, Dilli 2015, Fujii 2006, Hays 2015, Hikaru 2010, Kitajima 1997, Mihatsch 2010, Mohan 2006, Oshiro 2019, Patole 2014, Stratiki 2007, Totsu 2014, Chrzanowska-Liszewska 2012, Dani 2002, Hernandez-Enriquez 2016, Indrio 2017, Manzoni 2006, Manzoni 2009, Matin 2022, Millar 1993, Oncel 2014, Reuman 1986, Sadowska-Krawczenko 2012, Shadkam 2015, Demirel 2013, Serce 2013, Zeber-Lubecka 2016, Sari 2011, Tewari 2015, Al-Hosni 2012, Alshaikh 2022, Braga 2011, Chowdhury 2016, Li 2019, Lin 2005, Lin 2008, Rougé 2009, Roy 2014, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Sowden 2022, Strus 2018, Van Niekerk 2014, Bin-Nun 2005, Jacobs 2013, Chandrashekar 2018, Dutta 2015, Hanharam 2016, Shashidhar 2017, Dashti 2014, Fernández-Carrocerá 2013, Kanic 2015, Rehman 2018
- b. 4 uuringut viidi läbi enne aastat 2000, ülejäänud pärast 2000. aastat. Geograafiline jaotus oli lai, kuigi enamik uuringuid toimus Euroopas (23 uuringut) ja Aasias (23 uuringut). Ainult üks uuring viidi läbi Sahara-taguses Aafrikas. 9 uuringut olid mitmekeskuselised, ülejäänud ühekeskuselised. 57 uuringus raporteeriti, kui palju imikuid haigestus NECi (nekrotiseeriv enterokoliit) ning 54 uuringus kajastati suuremat enne haiglast väljakirjutamist. 49 uuringu puhul õnnestus saada avaldatud või avaldamata andmeid selle kohta, kui paljudel imikutel esines vähemalt üks kultuuriga kinnitatud infektsioon. Muude haiglasistest tulemusnäitajate hulka kuulusid: aeg, mis kulus täielikule enteraalsele toitmisele üleminekuks, kaalutõusukiirus, haiglaravi kestus. 5 uuringus hinnati neuroarengulisi või kognitiivseid tulemusi, neist ühes uuringus hinnati kognitiivset võimekust 3–5 aasta vanustel osalejatel.
- c. Umbes pooltel uuringutest esines metoodilisi puudujääke.
- d. Al-Hosni 2012, Bin-Nun 2005, Braga 2011, Costeloe 2016, Dani 2002, Demirel 2013, Dilli 2015, Dutta 2015, Fernández-Carrocerá 2013, Hays 2016, Jacobs 2013, Lin 2005, Lin 2008, Manzoni 2006, Mihatsch 2010, Oncel 2014, Patole 2014, Rougé 2009, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Sari 2011, Serce 2013, Totsu 2014
- e. Fernández-Carrocerá 2013, Lin 2005, Dilli 2015, Samanta 2009, Lin 2008, Manzoni 2006, Rougé 2009, Kanic, Al Hosni 2012, Oncel 2014, Rojas 2012, Roy 2014, Manzoni 2009, Chou 2010, Braga 2011, Jacobs 2013, Costeloe 2016, Demirel 2013, Serce 2013, Mihatsch 2010, Totsu 2014
- f. Probiotics were initiated at different times, ranging from the first feed to 7 d after birth. The studies were conducted in 19 different locations, including Turkey, France, Germany, Greece, India, Bangladesh, Taiwan, Japan, Brazil, China, Colombia, England, Italy, Israel, Mexico, Slovenia, South Africa, Australia, or in multiple centers (i.e., Australia and New Zealand), and the United States.
- g. Al-Hosni 2012, Bin-Nun 2005, Braga 2011, Costeloe 2016, Dani 2002, Demirel 2013, Dilli 2015, Dutta 2015, Fernández-Carrocerá 2013, Hays 2016, Jacobs 2013, Kanic 2015, Lin 2005, Lin 2008, Manzoni 2006, Manzoni 2009, Manzoni 2014, Mihatsch 2010, Oncel 2014, Patole 2014, Rougé 2009, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Sari 2011, Serce 2013, Tewari 2015, Totsu 2014
- h. RCTs and observational studies involving VLBW preterm (<34 GW) infants with enteral administration of probiotics initiated within 10 days were included.
- i. Visual interpretation of this funnel plot showed some asymmetry, and the formal statistical tests showed significant publication bias (Egger test, p = 0.012; Begg test, p = 0.002)
- j. Bonsante 2013, Dang 2015, Guth ann 2015, Hoyos 1999, Härtel 2014, Janvier 2014, Lambæk 2016, Li 2013, Patole 2016, Repa 2015, Yamashiro 2010
- k. Bin-Nun 2005, Costeloe 2016, Dani 2002, Jacobs 2013, Lin 2008, Mihatsch 2010, Oncel 2014, Saengtawesin 2014, Sari 2011, Serce 2013
- l. Lai usaldusvahemik
- m. Al-Hosni 2012, Costeloe 2016, Lin 2008, Oncel 2014

n. Costeloe 2015, Dilli 2015, Fujii 2006, Hays 2015, Hikaru 2010, Huang 2009, Kitajima 1997, Mihatsch 2010, Mohan 2006, Oshiro 2019, Patole 2014, Straiki 2007, Totsu 2014, Wang 2007, Chrzanowska-Liszewska 2012, Dani 2002, Hernandez-Enriquez 2016, Indrio 2017 Manzoni 2006 Manzoni 2009 Martin 2022, Millar 1993, Oncel 2014, Reuman 1986, Sadowska-Krawczenko 2012, Shadkam 2015, Costalos 2003, Demirel 2013, Serce 2013, Zeber-Lubecka 2016, Sari 2011, Tewari 2015, Lin 2005, Lin 2008, Rougé 2009, Roy 2014, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Sowden 2022, Strus 2018, Van Niekerk 2014, Bin-Nun 2005, Jacobs 2013, Chandrashekar 2018, Dutta 2015, Hariharan 2016, Shashidhar 2017, Dashti 2014, Fernández-Carrocerá 2013, Kanic 2015, Rehman 2018, Ren 2010

o. Al-Hosni 2012, Bin-Nun 2005, Braga 2011, Costeloe 2016, Dani 2002, Demirel 2013, Dilli 2015, Fernández-Carrocerá 2013, Hays 2016, Jacobs 2013, Lin 2005, Lin 2008, Manzoni 2006, Mihatsch 2010, Oncel 2014, Patole 2014, Rojas 2012, Rougé 2009, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Sari 2011, Serce 2013, Totsu 2014

p. Al-Hosin 2012, Bin-Nun 2005, Braga 2011, Costeloe 2016, Dani 2002, Demirel 2013, Dilli 2015, Dutta 2015, Fernández-Carrocerá 2013, Fujii 2006, Hays 2016, Jacobs 2013, Kanic 2015, Lin 2005, Lin 2008, Manzoni 2006, Manzoni 2009, Manzoni 2014, Mihatsch 2010, Oncel 2014, Patole 2014, Rojas 2012, Rougé 2009, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Sari 2011, Serce 2013, Tewari 2015, Totsu 2014

q. Bonsante 2013, Dang 2015, Guthmann 2015, Hoyos 1999, Hunter 2012, Härtel 2014, Janvier 2014, Lambæk 2016, Li 2013, Luoto 2010, Patole 2016, Repa 2015, Yamashiro 2010, Zampieri 2013

r. Keskmise-suur heterogeensus

s. Any trials following prespecified criteria were enrolled in the analysis: (a) RCTs involving PVLBW infants (≤ 34 weeks' gestation or birth weight ≤ 1500 g by mean or median) and reporting on NEC $\geq$ stage 2 by the Modified Bell staging criteria [20] and/or death, and (b) enteral administration of any probiotic commenced within the first 7 days of life and continued for at least 28 days.

t. Roy 2014, Güney-Varal 2017, Nandhini 2015, MAI-Hosni 2012, Braga 2011, Saengtawesin 2011

u. The criteria of studies in the meta-analysis included: (1) all the literature were published from January 1, 2010 to February 28, 2019; (2) RCTs of Lactobacillus and Bifidobacterium versus placebo involving VLBW preterm infants age < 34 weeks and birth weight < 1500 g; (3) Stage I or higher NEC was reported in the primary or secondary outcomes; (4) JADAD Score > 2 .

v. Väike valim

w. Dilli 2015, Costeloe 2015, Patole 2014, Totsu 2014, Hays 2015, Tewari 2015, Mihatsch 2010

x. Sari 2011, Rojas 2012, Oncel 2014

y. Al- Hosni 2012, Bun-Nun 2005, Braga 2011, Chou 2010, Chowdhury 2016, Fernández-Carrocerá 2013, Fujii 2006, Hays 2016, Jacobs 2013, Kanic 2015, Lin 2005, Lin 2008, Rougé 2009, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Dani 2002, Manzoni 2006, Oncel 2013, Rojas 2012, Sari 2011, Sari 2012, Costeloe 2016, Dilli 2015, Fujii 2006, Hays 2016, Kitajima 1997, Mihatsch 2010, Patole 2014, Stratiki 2007, Totsu 2014, Tewari 2015, Costalos 2003, Demirel 2013, Demirel 2013, Serce 2013

z. All enrolled RCTs met the following inclusion criteria: (1) it was published as a full report in a peer-reviewed journal; (2) population: probiotics were administered exclusively in preterm infants with a low birth weight (< 2500 g); (3) intervention: probiotics were used to prevent NEC; (4) comparison intervention: placebo or negative control; (5) outcomes, including more than one of the following outcomes: incidence of NEC, NEC-related mortality, incidence of sepsis, and all-cause mortality; and (6) only clinical studies.

aa. Al-Hosni 2012, Costeloe 2016, Jacobs 2013, Lin 2008, Oncel 2014

ab. Costeloe 2015, Dilli 2015, Fujii 2006, Hays 2015, Hikaru 2010, Kitajima 1997, Mihatsch 2010, Oshiro 2019, Patole 2014, Stratiki 2007, Totsu 2014, Chrzanowska-Liszewska 2012, Dani 2002, Hernandez, Enriquez 2016, Indrio 2017, Manzoni 2006, Manzoni 2009, Martin 2022, Millar 1993, Oncel 2014, Sadowska-Krawczenko 2012, Shadkam 2015, Costalos 2003, Demirel 2013, Serce 2013, Zeber-Lubecka 2016, Sari 2011, Tewari 2015, Al-Hosni 2012, Alshaikh 2022, Braga 2011, Lin 2005, Lin 2008, Rougé 2009, Roy 2014, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Strus 2018, Van Niekerk 2014, Bin-Nun 2005, Jacobs 2013, Chandrashekar 2018, Dutta 2015, Hariharan 2016, Shashidhar 2017, Fernández-Carrocerá 2013, Kanic 2015

ac. Al-Hosni 2012, Dilli 2015, Fernández-Carrocerá 2013, Kanic 2015, Kitajima 1997, Lin 2005, Manzoni 2006, Oncel 2014, Patole 2014, Rojas 2012, Saengtawesin 2014, Samanta 2008, Sari 2011, Serce 2013, Tewari 2015

ad. Randomized and quasi-randomized controlled trials involving preterm infants (gestational age (GA) < 37 weeks) who had received, within one month of age, any probiotic compared to placebo or no treatment. The outcome of interest was culture-proven LOS, defined as the presence of a positive blood or cerebrospinal fluid culture taken > 72 h after birth.

ae. Klassifikatsioon toitmise järgi ning probiootikumide manustamisviisi ei olnud uuringutes ühesugune.

af. Straiki 2007, Manzoni 2006, Hikaru 2010, Samanta 2009, Oncel 2014, Kanic 2015, Dilli 2015, Lin 2008, Totsu 2014, Chou 2010, Costalos 2003, Roy 2014, Serce 2013, Al Hosni 2012, Rojas 2012, Braga 2011, Manzoni 2009, Demirel 2013, Costaloe 2016, Rougé 2009, Sari 2011, Bin-Nun 2005, Patole 2014, Lin 2008

ag. Al-Hosin 2012, Bin-Nun 2005, Braga 2011, Costeloe 2016, Dani 2002, Demirel 2013, Dilli 2015, Dutta 2015, Fujii 2006, Hays 2016, Jacobs 2013, Kanic 2015, Lin 2005, Lin 2008, Manzoni 2006, Manzoni 2009, Mihatsch 2010, Oncel 2014, Patole 2014, Rojas 2012, Rougé 2009, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Sari 2011, Serce 2013, Tewari 2015, Totsu 2014

ah. Bonsante 2013, Hoyos 1999, Hunter 2012, Härtel 2014, Janvier 2014, Patole 2016, Repa 2015, Yamashiro 2010

ai. Al-Hosni 2012, Bin- Nun 2005, Braga 2011, Chou 2010, Hays 2016, Jacobs 2013, Kanic 2016, Lin 2005, Lin 2008, Rougé 2009, Saengtawesin 2014, Samanta 2009

aj. Al-Hosni 2012, Bin- Nun 2005, Braga 2011, Chou 2010, Hays 2016, Jacobs 2013, Kanic 2016, Lin 2005, Lin 2008, Rougé 2009, Saengtawesin 2014, Samanta 2009, Dani 2002, Manzoni 2006, Oncel 2013, Sari 2011, Sari 2012, Costeloe 2016, Dilli 2016, Juiii 2006, Hays 2016, Mihatsch 2010, Patole 2014, Straiki 2007 Totsu 2014, Tewari 2015, Costalos 2003, Demirel 2013, Serce 2013

ak. Al- Hosni 2012, Costeloe 2016, Jacobs 2013

al. Oncel 2014, Dilli 2015, Kanic 2015, Samanta 2009, Roy 2014, Manzoni 2009, Rougé 2009, Hikaru 2010, Chowdhury, Jacobs 2013, Serce 2013, Rojas 2012, Chou 2010, Demirel 2013, Totsu 2014, Lin 2008, Sari 2011, Lin 2005, Fernandez- Carrocerá 2013

am. Akar 2017, Jacobs 2017, Sari 2012, Chou 2010

an. All 7 studies were done in high-income and upper-middle-income countries. 5/7 studies assessed outcomes between 18 months to 5 years of age, the other 2 studies assessed outcomes at 12 months of age.

ao. Studies were done in developed country settings where the incidence of prematurity is different from the low-income and middle-income settings. There is evidence to suggest differences in the composition of child gut microbiome depending upon the geography and this may have an implication on selection of an appropriate probiotic strain and the dose required. Further, within the studies included in the analysis, there were differences in the probiotic strain(s) used and their dosage which may affect the generalizability of the findings.

ap. Akar 2017, Jacobs 2017, Sari 2012, Romeo 2011, Chou 2010

Viited

- 1.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.
- 2.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.
- 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.Dermyshy, 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.Chang, HY, Chen, JH, Chang, JH, et al, . Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis.PLoS One; 2017.
- 6.Jiao, X, Fu, MD, Wang, YY, et al, . Bifidobacterium and Lactobacillus for preventing necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a systematic review and meta-analysis.World J Pediatr; 2020.
- 7.Bi, LW, Yan, BL, Yang, QY, et al, . Probiotic strategies to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis.Pediatr Surg Int; 2019.
- 8.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.
- 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.