

Probiotika i forebyggingen av nekrotiserende enterokolitt hos premature

Litteraturstudie



UNIVERSITETET I OSLO

Det medisinske fakultet

Prosjektoppgave

Vår 2021

Av: Helene Gråbø

Veileder: Kjetil Kjeldstad Garborg

Forord

Denne litteraturgjennomgangen er en obligatorisk prosjektoppgave som del av medisinstudiet ved Universitetet i Oslo. Studentoppgavens formål er å gi en fordypningsmulighet i et medisinsk fagfelt, samt å skaffe seg erfaring med innsamling og vurdering av vitenskapelig data. Arbeidet mitt med prosjektoppgaven hadde sitt utspring i min interesse for den nyvunne kunnskapen og det spennende forskningsarbeidet knyttet til tarmens mikrobiota, dets samspill med resten av kroppen, «gut-brain-axis», immunforsvaret med mer. Sentralt i dette forskningsfeltet kom probiotika frem som behandlingsmessig eller forebyggende intervensjon. Innledningsvis ønsket jeg å undersøke hvilke indikasjoner som foreslås, og hvilke det finnes evidens for, når det kommer til bruk av probiotika i dag (2019).

Gjennom dette oppdaget jeg at en av de få indikasjonene som står igjen er forebyggingen av nekrotiserende enterokolitt (NEC), en svært alvorlig gastrointestinal sykdom som rammer premature nyfødte. Med min interesse for pediatri ble dette derfor raskt en tematikk jeg ønsket å jobbe videre med. Et veldig interessant og intrikat forskningsfelt åpnet seg som jeg fattet stor interesse for. Et forskningsfelt omhandlende en intervensjon som er ekstensivt studert, men som det likevel finnes mye uenighet og usikkerhet rundt.

Samtidig som jeg har arbeidet med dette har flere andre gått løypen parallelt – American gastroenterology association (AGA) publiserte sommeren 2020 en stor litteraturgjennomgang vedrørende gastroenterologiske indikasjoner for probiotika, herunder probiotika i forebyggingen av nekrotiserende enterokolitt. Høsten 2020 publiserte Cochrane sin reviderte gjennomgang av tematikken, og gjør med dette en totalomvending fra deres forrige konklusjon fra 2014 som sterkt anbefalte rutinemessig profylaktisk behandling med probiotika. Dette fanget interessen min, og jeg ønsket å finne ut hva som hadde skjedd de siste 6 årene som kunne lede opp mot et såpass stort skifte i anbefaling; og hvordan henger norske retningslinjer med i forhold til dette?

En stor takk til veilederen min for gode tilbakemeldinger og hjelp med oppgaven.

Takk også til de som har bidratt med informasjon i forbindelse med kartleggingen av de nåværende norske retningslinjene.

Abstract

Title: Probiotic prophylaxis in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants

Background:

Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the most serious gastrointestinal emergencies and a leading cause of death amongst premature infants. Early detection is difficult, prevention is essential. Probiotics have been proposed as a measure to prevent NEC and prophylactic use has been routine in Norwegian neonatal intensive care units (NICUs) since 2014. However, recent publications have raised questions regarding the efficacy and safety of probiotics, especially in extremely premature infants (ELBW). Updated reviews and guidelines express concerns and the newest edition of UpToDate now advises against routine prophylactic use.

Objective:

The thesis' objective is to address the following questions: Does prophylactic administration of probiotics reduce the incidence of NEC in premature born infants, including ELBW infants¹? And does the evidence for efficacy and safety support routine administration in NICUs?

Material and methods:

A systematic literature search was performed in PubMed. Additional literature was identified through Norwegian NICUs' method books, UpToDate and articles provided by my project thesis supervisor.

Results:

Of 21 included studies, 18 (86%) found a significant reduction in incidence of NEC in premature infants. Of these 18 studies, 12 had pooled data across the entire premature population. Seven out of 21 studies separated the ELBW infants, only one (14%) of which found a significant reduction in NEC in this subgroup. Five additional studies reported insufficient data on ELBW infants. Two studies performed separate analysis of efficacy adjusted for study location; one found the reduction in NEC to be greatest in Asian populations and the other found significant reductions only in Asian countries and Australia. Nine of the 18 studies that found a significant reduction in NEC recommended routine implementation of probiotics as a preventive measure.

Conclusion:

Probiotics seem to be efficacious in the prevention of NEC in premature infants, but only in VLBW and higher weight groups. Conversely, the evidence is very limited for ELBW infants, and studies suggest there might not be an effect at all in this weight group. Product safety remains a concern as long as probiotics classify as dietary supplements and thereby avoid the stringent quality controls of pharmaceuticals. Scandinavian based studies are needed to apply the current knowledge onto Scandinavian children, and a change in current practice in Norwegian NICUs could be warranted.

Abbreviations: NEC (Necrotizing enterocolitis), NICUs (Neonatal intensive care units), VLBW (Very low birthweight infants), ELBW (Extremely low birthweight infants), GA (gestational age), BW (birthweight), ¹= Gestational age <28 weeks or birth weight <1000g

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|-------|
| Forord..... | s. 1 |
| Abstract..... | s. 2 |
| Innholdsfortegnelse..... | s. 4 |
| 1. Innledning..... | s. 5 |
| 1.1 Nekrotiserende enterokolitt | s. 5 |
| 1.2 Spedbarn, prematuritet og tarmflora..... | s. 8 |
| 1.3 Probiotika..... | s. 9 |
| 1.4 Nåværende norske retningslinjer..... | s. 10 |
| 1.5 Problemstilling..... | s. 14 |
| 2. Metode..... | s. 14 |
| 3. Resultater..... | s. 17 |
| 4. Diskusjon..... | s. 32 |
| 5. Konklusjon..... | s. 39 |
| 6. Referanseliste..... | s. 41 |
| 7. Vedlegg: Oversikt over benyttede forkortelser..... | s. 46 |

1. Innledning

Probiotika har vært et av de store temaene, et jevnlig omtalt og overskriftsgenerende «hot topic» i de store anerkjente så vel som de mindre medisinske tidsskriftene, samt i ikke-medisinske tidsskrifter og magasiner, de to siste tiårene. Kommersielt salg av probiotika har blitt en milliardindustri globalt, og probiotikaprodukter omsettes for 6 milliarder dollar årlig i USA. På verdensbasis estimeres en årlig omsetning av kommersielle probiotikaprodukter til 37 milliarder dollar. (1) Bruken av probiotika, både i og utenfor klinisk praksis, virker å være stadig økende, med et foreslått bruksområde til forebygging og behandling av et bredt sykdomspanorama – og retter seg mot syke så vel som friske.

Siden «probiotikaeventyret» startet har svært mange ulike indikasjoner for bruk blitt foreslått, med stor optimisme for effekt og applikasjonsområder på tvers av mange medisinske fagfelt. De siste 10 årene viser derimot en ny trend, underbygget av et stort antall nyere studier som demonstrerer færre og færre indikasjoner for bruk. Noen indikasjoner står igjen fortsatt, blant dem infeksjøs gastroenteritt, pouchitt og som supplement ved antibiotikabehandling.

En annen indikasjon som fortsatt står igjen er profylaktisk bruk i forebyggingen av nekrotiserende enterokolitt (NEC). Probiotika er en av de mest studerte intervensjonene i neonatal medisin de to siste tiårene. Men, nesten 20 år etter at de første studiene viste effekt i reduksjon av NEC, er kunnskapsgrunnet fortsatt usikkert og mange sentrale spørsmål ubesvart.

I denne oppgaven ønsker jeg å undersøke hvor godt evidensgrunnet er for probiotikas effekt på reduksjon av nekrotiserende enterokolitt, særlig hos ekstremt premature nyfødte/nyfødte med ekstremt lav fødselsvekt (ELBW). Samtidig ønsker jeg å belyse en del av problematikken knyttet til probiotika som produkt og behandlingsmessig intervensjon. Jeg ønsker også å ta for meg hvorvidt de norske retningslinjene for forebygging av nekrotiserende enterokolitt er basert på et godt og oppdatert evidensgrunnet, og vurdere dets appliserbarhet til norske nyfødte. Videre hvorvidt de nåværende retningslinjene kan forsvares når indikasjonsområdet er begrenset til ekstremt premature barn.

1.1 Om nekrotiserende enterokolitt

Nekrotiserende enterokolitt (NEC) er en av de vanligste, men også mest alvorlige, gastrointestinale akutttilstandene som kan ramme nyfødte. Særlig er de premature spesielt

utsatt, da tilstanden er sterkt assosiert med gestasjonsalder og insidensen inverst proporsjonalt relatert til gestasjonsalder og fødselsvekt, noe som gjør at over 90% av tilfellene forekommer hos premature. (2) Selv om neonatalmedisinen har kommet langt og gjort store fremskritt de siste tiårene, eller kanskje nettopp derfor, har ikke insidensen av NEC sunket. Snarere tvert imot ser man en økning i insidensen av NEC med vedvarende høy mortalitet, noe som igjen må sees i direkte sammenheng med at flere og flere svært fortidligfødte barn overlever.

NEC kjennetegnes ved infarsering og iskemisk nekrose av tarmslimhinnen, særlig i distale ileum og colon. I alvorlige tilfeller kan hele gastrointestinaltractus affiseres. NEC er videre assosiert med alvorlig intestinal inflammasjon, invasjon av enteriske gass-dannende mikroorganismer, disseksjon av gass innover i tarmveggen og over til portåre-systemet.(3) Symptombildet er preget av nedsatt allmenntilstand, plutselig ernæringsvansker, oppblåsthet, kvalme, magesmerter, evt. sepsisbilde og sirkulatorisk kollaps, og melder seg typisk 1-4 uker etter fødsel. Av funn kan abdominal distensjon med øm og utspilt abdomen nevnes, samt blodig avføring, gallefarget aspirat og emesis. Radiologisk kan luft i tarmvegg eller fri luft i bukhulens påvises med bakgrunn i perforasjon. Ved kirurgisk åpning sees nekrotisk tarm. Diagnosen stilles basert på oppfyllelse av en oppdatert versjon av Bells kriterier; kombinasjon av kriterier A + B, eller C er diagnostisk. A: En eller flere av følgende kliniske kriterier: i) gallefarget aspirat eller oppkast, ii) utspilt abdomen, iii) makroskopisk/mikroskopisk (positiv hemofec) blod i avføringen. B: En eller flere av følgende radiologiske kriterier: intramural luft, ii) hepatobiliær luft, iii) fri luft i peritoneum. C: NEC påvist ved kirurgi.(4)

Patogenesen er ikke enda fullstendig forstått, men intestinal dysbiose, infeksjon og inflammasjon regnes som sentrale komponenter i sykdomsutviklingen.(5) Det antas også at sykdommen kan være forårsaket av en rekke ulike årsaksfaktorer som leder opp til et felles klinisk endepunkt i NEC. Blant disse kan tilstander som fører til sirkulasjonsforstyrrelser i tarmen også nevnes, for eksempel fødselsasfyksi. Videre er det observert distinkte forskjeller i fekal mikrobiotasammensetning hos nyfødte med NEC sammenlignet med den hos ellers friske premature med lav fødselsvekt. Dette underbygger hypotesen om at å forsøke å endre tarmens mikrobiotasammensetning med en (målrettet) intervensjon som probiotika kan forhindre morbiditet og mortalitet i denne populasjonen. (6) (7)

Behandlingen består i bl.a. tarmhvile, bredspektret antibiotika, parenteral ernæring, ventilasjonsstøtte, blodtrykksstabilisering og peritoneal drenasje eller reseksjon av nekrotisk

tarm. Behandlingen kan være livreddende, men kan også medføre åpenbare ulemper for barnet inkl. abnormal tarmfunksjon, forlenget periode med parenteral ernæring med behov for sentralt kateter, og behov for langvarige sykehusopphold. (8)

NEC er en av de ledende årsakene til mortalitet og morbiditet blant de nyfødte ved nyfødtintensivavdelinger. (9) I tillegg til mortalitetsrater på omtrent 20% (5), og opptil 50% eller høyere ved "kirurgisk NEC" hos premature (4), predisponer tilstanden de overlevende for langtidssekveler som kort tarm-syndrom (etter livreddende kirurgi), tarmstrikturer og stenoser, entero-enterale fistler, malabsorpsjon, parenteral ernæringsassosiert leverskade, kronisk ernæringsintoleranse, vekstretardasjon og forstyrret nevronal utvikling. (6) (10) (4) Den forstyrrede nevronale utviklingen kan vise seg ved 25% risiko for mikroencefalopati og andre alvorlige nevronale utviklingsforsinkelser etter gjennomgått NEC. (11) En annen alvorlig og hyppig forekommen langtidssekvele er som nevnt tarmstrikturer og stenoser, hovedsakelig i venstre del av tykktarmen, som oppstår hos hele 10-40% etter gjennomgått NEC. Det har også vist seg vanskelig å identifisere klare determinanter/markører som kan forutse hvilke premature barn som vil utvikle NEC, utover at grad av prematur fødsel og lav fødselsvekt gir generelt øket risiko. Dette gjør tidlig deteksjon vanskelig (12), og medfører økt risiko for alvorlige sykdomsforløp.

De høye mortalitetsratene og mange alvorlige morbiditetene i form av langtidssekveler, samt vanskelighetene med predikering og tidlig deteksjon, tydeliggjør viktigheten av å først og fremst forebygge NEC. I forskningen er det bred enighet om at forebygging av tilfeller med NEC er viktigere og mer effektivt enn dens behandling. (10)

Av nåværende tilgjengelige forebyggende tiltak anbefaler UpToDate, angitt med god til moderat evidens, antenatale corticosteroider og ernæring med brystmelk. Andre foreslåtte tiltak inkluderer standardiserte ernæringsprotokoller inkl. administrasjon av colostrum, unngåelse av langvarig antibiotikabruk, unngåelse av syredempende medikamenter og unngåelse av hyperosmolar væskebehandling. Probiotika, sammen med intervensjoner som immunglobuliner, lactoferrin og humane melkeoligosakkarider (HMOs) blir ikke anbefalt for rutinemessig bruk (i oppdatering per 2020) begrunnet i at publisert evidens ikke har vist effektiv reduksjon i forekomst av NEC. For probiotika lyder begrunnelsen videre at selv om det er evidens for at behandling med probiotika kan redusere insidensen av NEC, er det fortsatt utfordringer knyttet til valg av type probiotika, dosering, behandlingens lengde og produktsikkerhet. Videre i denne oppgaven vil jeg undersøke nettopp evidensgrunnlaget for probiotika som forebyggende intervensjon nærmere.

1.2 Om spedbarn, prematuritet og tarmflora

Utviklingen av et spedbarns tarmflora til en spesifikk og egen bakteriesammensetning begynner allerede i fosterutviklingen, og påvirkes videre i løpet av svangerskapet, ved fødsel (særlig fødselsmåte), tidlig ernæring og miljøeksponering. Denne prosessen er en essensiell del av utviklingen til barnet, og kan spille en viktig rolle i utviklingen av en rekke sykdommer. Det hypotetiseres stadig om flere koblinger mellom barnets tarmflora og utvikling av sykdom, noe som i dag utgjør et aktivt forskningsfelt.

Premature barn står overfor unike utfordringer i etableringen av sin tarmflora og er derfor spesielt mottakelige for abnormal kolonisering. Fødsler ved keisersnitt, ekstensiv antenatal- og neonatal antibiotikaeksponering, parenternal ernæring (isteden for amming) samt forsinket oppstart med enteral næring, lengre opphold på nyfødteintensivavdeling med eksponering for uvanlige nosokomiale mikroorganismer er alle hyppig forekommende faktorer hos premature barn og kan føre til abnormal kolonisering og uforutsigbare forstyrrelser i tarmmikrobiotaens utvikling. En slik dysbiose i tarmen de første leveukene er bl.a. assosiert med forstyrrelser i utviklingen av immunsystemet og, som nevnt, en økt risiko for å utvikle nekrotiserende enterokolitt.(9) (13)

Tarmmikrobiotaen hos de ekstremt premature skiller seg betydelig fra den man finner hos fullbårne nyfødte, eldre barn og voksne – med et langt mindre mangfold i bakterietypene samt et høyt antall gamma-proteo-bakterier og firmicuter(14), og samtidig et lavere antall av vanlige kommensale/symbiotiske mikrober. Gewolb et al beskriver at barn med ekstremt lav fødselsvekt kun er kolonisert av færre enn 3 bakterietyper i GI-tractus ved slutten av 10. levedag, og at de «kommensale» bifidobacterium og lactobacillus kun er å finne i avføringen til færre enn 5% av disse pasientene innen første levemåned.(15) Selv om mye av patogenesen bak NEC er ukjent, er det kjent at endringer i tarmens mikrobiota kan observeres forut for utviklingen av NEC og sepsis hos premature.

Nylig publiserte studier peker mot at å forsøke å endre tarmmikrobiotaen hos disse barna med diett-intervensjoner, antibiotika, prebiotika og probiotika muligens er mindre effektivt i ELBW populasjonen, og fordrer et behov for nye tilnærminger til dysbiose i denne populasjonen. (14)

1.3 Probiotika

WHO definerer probiotika som "levende mikroorganismer som, når administrert i adekvate mengder, gir en helsegevinst hos verten». (16)

Det at probiotika nettopp er levende mikroorganismer plasserer det som behandlingsintervensjon i en klassifikasjonsmessig vanskelig situasjon. Er probiotika å regne som medikament, kosttilskudd, vev, medisinsk avfallsstoff, eller noe helt annet? Per i dag defineres probiotika som kosttilskudd, noe som gjør det billig å produsere. Kosttilskudd er imidlertid ikke underlagt de samme strenge kravene til effekt, sikkerhet eller produksjonskvalitet som gjelder for medikamenter eller reguleringer som gjelder for transplantasjon av celler og vev. Mangelen på kvalitetskontroll og regulering kan være problematisk, særlig hvis produktene brukes i behandling av sårbare grupper.

Det er her som et definatorisk anliggende fornuftig å avgrense probiotika fra «prebiotika» og «synbiotika» som ofte nevnes i sammenheng, og hyppig sammenblandes, med probiotika. Disse ulike betegnelsene nevnes ofte i forbindelse med samme indikasjoner som probiotika, men skiller seg fra probiotika ved at de er henholdsvis oligosakkarider som gir sin effekt indirekte ved å stimulere vertens egen tarmflora (prebiotika) på en gunstig måte eller en kombinasjon av probiotika og prebiotika i synergisk samspill (synbiotika). Nettopp på bakgrunn av hyppig sammenblanding er pre-og synbiotika spesifikt utelatt fra litteratursøket, da det er probiotika som intervensjon jeg ønsker å undersøke.

En ytterligere spesifisert internasjonalt foreslått definisjon for probiotika lyder:

«Et produkt som inneholder levende, definerte mikroorganismer i tilstrekkelig antall til å endre mikrofloraen, ved implantasjon eller kolonisering, i et område (eks. tarm) hos en vert slik at det kan utøve fordelaktige helseeffekter hos verten.» (17)

I denne definisjonen fremgår en nødvendig evne til å implantere seg og kolonisere i vertens tarm for å kunne gi en påvirkning på vertens helse. Det er derfor nødvendig at probiotikumet er formulert og drasjert på en slik måte at de levende bakteriene kan nå frem til tarmen, og forbli der og kolonisere, og slik påvirke tarmmikrobiotaens sammensetning og motvirke/avbalansere en eventuell dysbiose. Dette innebærer naturlig nok på den annen side også uforventede utfordringer og et betydelig rom for uforutsigbarhet ved denne form for behandling sammenlignet med mer tradisjonelle medikamenter (kjemiske substanser). Det er derfor svært viktig i tilnærmingen til probiotika å være seg bevisst at

“Probiotics are fundamentally different from the chemical entities that we administer as medicines. Probiotics multiply within the host, interacting in the short term and potentially in longer term with the host and through cross-colonization with others within the neonatal nursery environment. (Millar 2012)” (18)

Det er foreslått at probiotika kan redusere risikoen for nekrotiserende enterokolitt gjennom et mangfold av mekanismer, deriblant ved å medvirke til inflammasjonsdemping gjennom nukleær faktor-kB signaleringsvei, oppregulering av vertens anti-inflammatoriske gener, bedring av hypoksisk skade, produksjon av kort-kjede fettsyrer som bidrar til å senke intestinal pH og støtte intestinal epitelcellefunksjon, undertrykkelse av patologisk bakterievekst via nisje eksklusjon og antimikrobielle metabolitter, styrking av intestinal barrierefunksjon og regulering av vertens egen immunitet. (19)

Probiotika er en av de mest studerte intervensjonene for forebygging av NEC, og brukes i dag rutinemessig som profylakse ved flere norske nyfødtintensivavdelinger. Det finnes flere probiotikaprodukter som har vært og er i bruk til dette formålet, men ingen er i dag markedsført i Norge. I «Metodebok i nyfødtmedisin» angis det at det fra kliniske studier kan synes som kombinasjonsprodukter som inneholder både bifidobakterier og andre probiotiske bakterier har bedre forebyggende effekt enn produkter med kun én bakteriestamme (4), samtidig som de nyeste publikasjonene enes om at effekten til probiotika i forebyggingen av NEC er strengt strain-spesifikk, og ikke kun på species eller genus nivå slik som kanskje tidligere antatt. (10, 20-24)

1.4 Nåværende norske retningslinjer

I Norge ble probiotika implementert som en del av standard profylakse mot nekrotiserende enterokolitt, og gitt rutinemessig ved norske nyfødtintensiver til ekstremt premature siden 2014. En konsensusbasert protokoll for profylaktisk administrering av probiotika til ekstremt premature (GA < 28, FV <1000 g), ble arbeidet frem ved UNN og tatt i bruk på nasjonal basis.(25) Probiotika ble ikke administrert rutinemessig til barn >GA 28. Produktet som ble valgt var den gang Infloran®; et kombinasjonspreparat inneholdende *Lactobacillus acidophilus* (ATCC 4356) og *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* (ATCC 15697).(9) Infloran® produktet ble benyttet fra 2014- 2016, frem til det ble trukket fra det norske markedet høsten 2016. Det ble i 2015-2016 publisert tilfeller med bifidobacterium-sepsis hos

norske barn som hadde fått Infloran®. (4) (26) Det har også forekommet bakteremi-tilfeller internasjonalt relatert til dette produktet, men også relatert til andre probiotikaprodukter, samt rapportert om et tilfelle av kontaminasjonsindusert fungemi med dødelig utfall. (27)

Fra og med sommeren 2018 ble behandlingsprotokollen reinnført ved mange, men *ikke alle*, norske nyfødtintensiver med et nytt preparat; LaBiNIC® dråper. (28)

Som ledd i oppgaven fant jeg det fordelaktig å forsøke å kartlegge de nåværende prosedyrene ved de ulike norske nyfødtintensivavdelingene når det kommer til rutinemessig profylaktisk administrasjon av probiotika i forebyggingen av NEC hos premature, og se nærmere på beslutningsgrunnlaget bak de ulike avgjørelsene. Dette kartleggingsarbeidet ble gjort ved å undersøke innholdet i metodebøker og/eller andre prosedyredokumenter gjeldende for de ulike sykehusene tilgjengelig på nett, og ved etterspørsel per mail for å få tilsendt metodebøker/prosedyredokumenter i de tilfellene slike fantes men ikke var tilgjengelig for allmennheten på nett. I de tilfeller der rutineene for NEC-profylakse/probiotikabruk ikke var nedfelt i metodebøker eller prosedyredokumenter, ble kartleggingen gjort ved direkte etterspørsel per mail til overleger på de respektive nyfødtintensivavdelingene. Resultatet av kartleggingsarbeidet fremgår i tabell 1 under.

Tabell 1: Rutiner for profylaktisk forebygging av NEC ved Norske nyfødtintensiv-avdelinger i 2020:

Tabellen nedenfor gir en oversikt over de 20 sykehusene som har en nyfødtintensivavdeling i Norge per 2017.(29) Forkortelser: OUS (Oslo universitetssykehus), UNN (Universitetssykehuset i Nord-Norge)

| Nyfødt intensivavdelinger | Gradering | Profylaktisk probiotika ja/nei | Kommentarer |
|---------------------------|-----------------------|--------------------------------|---|
| Helse-SørØst | | | |
| - Ahus | Høyintensiv | Ja | Kontaktet overlege; følger en modifisert variant av tidl. nasjonal prosedyre og gir profylaktisk probiotika til alle premature <32 uker |
| - Drammen | Nyfødtintensiv | | |
| - Elverum | Nyfødtintensiv | | |
| - Kalnes | Nyfødtintensiv | Ja | Nedfelt i prosedyredokument, som viser til OUS e-håndbok |

| | | | |
|----------------------------|--------------------|------------|---|
| | | | (identisk med prosedyren ved OUS) |
| - Lillehammer | Nyfødtintensiv | | Kontaktet, men forespørselen ble ikke besvart. |
| - Skien | Nyfødtintensiv | | |
| - Tønsberg | Nyfødtintensiv | | |
| - Sørlandet (Kristiansand) | Høyintensiv | Ja | Kontaktet overlege; Følger UNNs metodebok i nyfødtmedisin |
| - OUS-RH | Høyintensiv | Ja | Nedfelt i OUS e-håndbok metodebok |
| - OUS- Ullevål | Høyintensiv | Ja | Nedfelt i OUS e-håndbok metodebok |
| Helse-Vest | | | |
| - Førde | Nyfødtintensiv | | |
| - Haugesund | Nyfødtintensiv | | |
| - Haukeland | Høyintensiv | Nei | Kontaktet overlege; Bekymringer knyttet til produktets trygghet og til manglende effekt på generell basis samt spesifikk usikkerhet knyttet til den norske premature populasjonen er begrunnelsen for at Haukeland <u>ikke lenger gir</u> probiotika profylaktisk |
| - Stavanger | Høyintensiv | Ja | Kontaktet overlege; Bekreftet og viser til UNNs metodebok i nyfødtmedisin |
| Helse-Midt | | | |
| - Levanger | Nyfødtintensiv | | |
| - St. Olavs hospital | Høyintensiv | Ja | Kontaktet overlege; Nedfelt i prosedyredokument, som viser til UNNs metodebok i nyfødtmedisin |
| - Ålesund | Høyintensiv | | |
| Helse-Nord | | | |
| - Bodø | Høyintensiv | | |
| - Hammerfest | Nyfødtintensiv | | |

| | | | |
|---------------|-------------|----|--|
| - UNN- Tromsø | Høyintensiv | Ja | Nedfelt i Metodebok i nyfødtmedisin UNN, 2019; (4) |
|---------------|-------------|----|--|

Det er primært sykehusene med en nyfødtintensivavdeling som klassifiseres som høyintensiv som håndterer behandlingen av de mest premature barna (født mellom uke 37 og 26, eller helt ned til uke 23 ved de mest høyspesialiserte avdelingene). Typisk er det kun én slik høyintensiv-avdeling per helseregion. Derfor vektlegges spesielt kartleggingen av beslutningene til disse avdelingene. Nyfødtintensivavdelinger som kun mottar pasienter som er utenfor indikasjonsvinduet (eldre enn GA 28 uker) er ikke fullstendig kartlagt i tabellen over, da beslutningen om eventuell oppstart med probiotika profylakse ikke gjøres her.

Protokoll for profylaktisk probiotika behandling 2019-2020 (4) etter UNNs metodebok to produkter:

LaBiNIC® flasker a 5 ml (probiotika mikstur/dråper).

Fire dråper (0,16 ml) inneholder 1,5 x 10⁹ CFU probiotika bakterier

- Lactobacillus acidophilus 0,5 x 10⁹ CFU
- Bifidobacterium infantis 0,5 x 10⁹ CFU
- Bifidobacterium breve 0,5 x 10⁹ CFU

ProPrens® doseringsposer a 0,5 g (frysetørrede probiotika bakterier). Hver doseringspose inneholder 1,0 x 10⁹ CFU probiotika bakterier:

- Bifidobacterium lactis (BB-12®) 0,35 x 10⁹ CFU
- Streptococcus thermophilus (TH-4®) 0,3 x 10⁹ CFU
- Bifidobacterium infantis (BB-02™) 0,35 x 10⁹ CFU

Produktene oppgis å være produsert etter WHO's GMP (good manufacturing practices) og GPP (good pharmacy practice) standarder, og at alle batcher er mikrobiologisk testet for å utelukke kontaminasjon. Per 2019 brukes LaBiNIC®. Nye ESPGHAN retningslinjer (2020) om probiotika vil anbefale at en kombinasjon som tilsvarer ProPrens® brukes til premature.(4)

Indikasjon:

- Alle premature med GA < 28 uker/FV < 1000 g, altså kun ekstremt premature, ELBW nyfødte. (Et viktig unntak å merke seg, som uthevet i fetetyper i tabellen over, er Ahus som har et rausere indikasjonskriterium og gir til premature fra 32 uker, og inkluderer dermed også «very low birth weight infants» (VLBW)).
- Oppstart: Rundt 72-96 timer etter fødsel

- Dose: Første 7 dager, og inntil barnet fordøyer minst 100 ml/kg/d, gis 1 dråpe morgen og kveld daglig som bolus (f.eks blandet i 0,5 ml melk). Deretter gis 2 dråper (0,1 ml) morgen og kveld daglig som bolus. (Ahus; 1 dråpe x 1 når de tolerer enteral ernæring, og øker til 1 dråpe x 2 når de får mer enn 100ml/kg enteralt.)
- Varighet: Denne forebyggende behandlingen kontinueres frem til barnet har nådd 34 ukers gestasjonsalder eller utskrivelse til hjemmet.
- Kun til barn som får enteral ernæring.

1.5 Problemstilling

I denne litteraturgjennomgangen ønsker jeg å undersøke hvorvidt profylaktisk behandling med probiotika reduserer forekomsten av nekrotiserende enterokolitt hos premature; inkludert, men ikke begrenset til, ekstremt premature. Og, er evidensgrunnlag for effekt godt nok, samt for fravær av skadevirkninger, til å forsvare å gi probiotika som rutinemessig profylakse til ekstremt premature (premature barn med GA <28 uker eller fødselsvekt <1000 g) slik de norske retningslinjene ved flere norske nyfødtintensiv-avdelinger angir i dag?

Spørsmålet formulert i PICO-skjema:

| | | |
|----------|----------------------------|--|
| P | Populasjon/pasient/problem | Premature med risiko for utvikling av nekrotiserende enterokolitt. Inkludert, men ikke begrenset til, ekstremt premature GA<28 uker, ekstrem lav fødselsvekt BW <1000 g. |
| I | Intervensjon | Profylaktisk behandling med probiotika i forebyggingen av nekrotiserende enterokolitt hos premature |
| C | Sammenligning | Placebo/ingen administrasjon av profylaktisk probiotika |
| O | Endepunkt | Redusert forekomst av NEC |

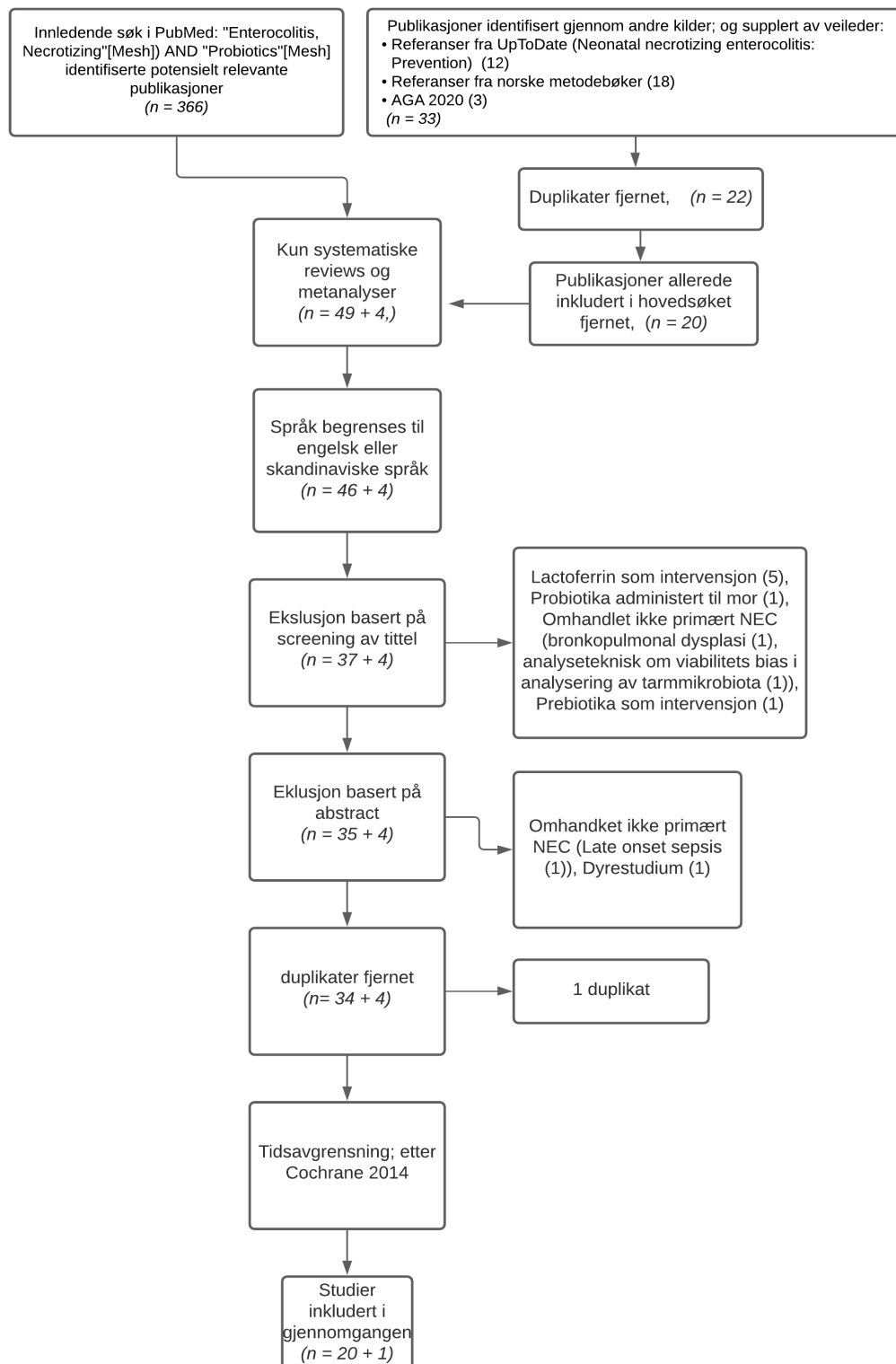
2. Metode

Et innledende søk ble gjort i PubMed ved bruk av følgende MeSH termer som søkeord: ("Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh]) AND "Probiotics"[Mesh])

som i første omgang ga 366 resultater. Ved videre presisering kun “systematic reviews” og “meta-analysis” ga dette 49 resultater.

Nedenfor følger flytdiagram for søkestrategien til litteratursøket og seleksjonen av studier til litteraturgjennomgangen:

Figur 1: Flytdiagram over søkestrategien og søkeresultatene til litteratursøket



Til søkeresultatet, samt den supplerte litteraturen fra metodebøkernes referanseliste og fra veileder, appliserte jeg følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier for å ende på endelig utvalg av artikler til litteraturgjennomgangen.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier:

- Inklusjonskriterier:
 - Kun systematiske oversiktsartikler eller metaanalyser, med eventuelt tillegg av nye randomiserte studier publisert etter eller ikke inkludert i den siste av de systematiske gjennomgangene. Som supplerende litteratur inkluderes også referansene listet i norske metodebøker som anbefaler rutinemessig bruk av profylaktisk probiotika.
 - Kun studier publisert etter Cochranes gjennomgang i 2014, da målsetningen er å studere ny kunnskap etter dets publisering.
 - Kun studier skrevet med fulltekst på engelsk eller et skandinavisk språk inkluderes.
 - Studiene må primært omhandle forebygging av NEC ved bruk av probiotika som profylaktisk intervensjon
 - Målgruppen for den profylaktiske administrasjonen av probiotika begrenses til premature nyfødte (nyfødte født før utgangen av uke 37 eller med fødselsvekt lavere enn 2500 g), inkludert *ekstremt premature (født før utgangen av uke 28 eller fødselsvekt <1000 g)*. Ekstremt premature er målgruppen i norske metodebøker som angir bruk av probiotika som standard profylakse mot NEC.
 - Kun inklusjon av studier med redusert forekomst av NEC som endepunkt. Forekomst av nekrotiserende enterokolitt definert som NEC stadium II eller III etter Bells kliniske stadium gradering. (30)

- Eksklusjonskriterier:
 - Studier som ikke primært er gjort med probiotika som intervensjon; men i stedet prebiotika, synbiotika eller lactoferrin
 - Studier som ikke sammenligner intervensjonen “profylaktisk probiotika” opp mot “placebo/ikke-gitt probiotika”
 - Studier der probiotika kun gis til mor i løpet av svangerskapet, og ikke profylaktisk til premature

- Eksperimentelle dyrestudier

I litteraturgjennomgangen vil særlig fire aspekter ved studiene som studerer probiotikas effekt i forebyggingen av NEC etterlyses: informasjon om oppgitt dosering, strain-spesifisering, differensiering mellom vektgrupper (prematuro populasjonen som helhet, VLBW og ELBW), ernæringstype (morsmelk, donormelk og morsmelkerstatning) og studieland. Dette med bakgrunn i usikkerhetene som fortsatt foreligger i forhold til effekt, og observerte ulikheter i effekt, for disse ulike gruppene. Dette presenteres under resultater i tabell 3. I tabell 2 presenteres studiekarakteristika samt om studiene fant signifikant reduksjon i forekomst av NEC ved administrasjon av probiotika, og om probiotika anbefales som rutinemessig profylakse.

3. Resultater

Litteratursøket førte frem til følgende 22 publikasjoner gjengitt i tabellen under. Søket avdekket ingen nye randomiserte studier publisert etter den siste systematiske gjennomgangen (Cochrane 2020).

Tabell 2: Studier inkludert i litteratursøkets gjennomgang

Forkortelser: NEC= necrotizing enterocolitis, LBW= low birth weight infants (<2500g), VLBW= very low birth weight infants (<1500 g), ELBW= Extremely low birth weight infants (<1000 g), EPI=Extremely premature infants (gestasjonsalder <28 uker), GA= Gestational age, BW=birth weight, RCT= Randomized controlled trial

| Førsteforfatter, publikasjonsår | Populasjon | Antall studier, antall deltagere (n) | Studiedesign | Redusert forekomst av NEC? | Anbefales probiotika for NEC profylakse? |
|---|--|--------------------------------------|---|--|---|
| Sharif S, et al. Cochrane 2020 (5) | GA < 32 uker og/ eller BW <1500g (VLBW) og i eget søk GA <28 uker eller ELBW <1000 g | 54 studier, n= 10 604 | Systematisk oversikt og metaanalyse; Cochrane litteraturgjennomgang | Ja, for VLBW, Nei for ELBW - Subgruppe-meta-analyser basert på 8 studier (n = 1712) spesifikke for <i>ELBW-nyfødte</i> viste ingen effekt i reduksjon av forekomst av NEC | Nei, for svakt evidensgrunnlag. Flere studier er nødvendig for rutinemessig innføring |
| Liu D, et al. 2020 (31) | GA < 37 uker | 23 studier, n= 4686 | Systematisk oversikt og metaanalyse | Ja, for lactobacillus alene eller i kombinasjon | Ja, men flere studier er nødvendig |

| | | | | | |
|--|------------------------------------|---|--|---|---|
| Jiang T, et al 2020 (8) | GA < 37 uker og/ eller BW < 2500 g | 30 studier, n= 9522 | Systematisk oversikt og metaanalyse | Ja, for kombinasjoner av species (størst reduksjon) og for lactobacillus, spesielt i asiatisk populasjon | Ja, særlig for asiatiske populasjoner |
| Bi LW, et al. 2019 (10) | BW < 2500 g, (LBW) | 34 studier, n= 9161 | Nettverk metaanalyse, NMA | Inkonklusiv, positive resultater for <i>probiotisk kombinasjon</i> og <i>Bifidobacterium</i> men kun i (26) metaanalysen, ikke i nettverk metaanalysen. | Inkonklusiv anbefaling, flere studier er nødvendig. <i>Særlig usikkert for ELBW; potensielt mindre effekt og økt skade.</i> |
| Bi LW, et al. 2019 (32) | BW < 2500 g, (LBW) | 34 studier, n= 9161 | Metaanalyse | Ja (se over (10)) indikerer en fordelaktig effekt av probiotiske kombinasjonspreparater. | Inkonklusiv anbefaling. Indikasjon for at kombinasjonsprep. kan anbefales, men effekt og trygghet må studeres videre før rutinemessig innføring |
| Zhu XL, et al. 2019 (33) | GA < 37 uker | 24 studier, n= 6155 | Systematisk oversikt og metaanalyse | Ja, mulig reduksjon for Bifidobacterium alene eller i kombinasjon | Nei, flere studier nødvendig. |
| van den Akker C.H.P, et al. 2018 (20) | GA < 37 uker | 51 studier, n= 11 231 | Strain-spesifikk systematisk oversikt og nettverk metaanalyse, NMA | Ja, for 7 varianter, men «kun hypotesegenererende ». Insuffisient datagrunnlag for ELBW | Nei, flere studier nødvendig. Potensielt utrygt og muligens ineffektivt. |
| Athalye-Jape G, et al 2018 (21) | GA < 37 uker eller LBW; < 2500 g | 9 studier, n= 2978 5 RCTer, 4 ikke-RCTer | Strain-spesifikk systematisk oversikt | Nei, spesifikt for Bifidobacterium breve M-16V, RCTene viste ingen sig.reduksjon i NEC. Ikke-RCT viste sign. reduksjon. | Nei, Bifidobacterium breve M-16V anbefales ikke, flere studier nødvendig |
| Deshpande G, et al. 2017 (34) | GA < 37 uker | 23 studier, n= 4783 | Systematisk oversikt og metaanalyse | Ja, fant signifikant reduksjon i risikoen for NEC i lavinntkomstland | Ja, anbefales i lavinntektsland hvis et trygt produkt kan tilbys |
| Sun J, et al 2017 (35) | GA < 32 uker eller BW <1500 g | 32 studier, n = 8998 | Systematisk oversikt og metaanalyse | Ja, viste at multiple strains bedre enn enkeltstrains, tilførte også noe kunnskap om diett + dosering. Viste også signifikant reduksjon hos tilnærmet ELBW populasjon. | Ja, anbefales for VLBW, muligens også ELBW. Ytterligere studier nødvendig. |

| | | | | | |
|--|----------------------------------|--|--|---|--|
| Thomas JP, et al. 2017 (36) | VLBW, <1500 g | 23 studier, n= 7325 | Systematisk oversikt og metaanalyse | Ja, men kun for VLBW, ikke for ELBW. Kun også for studier fra Asia og Australia | Nei, rutinemessig probiotika profylakse anbefales ikke innført enda. Ikke for ELBW. |
| Dermysli E, et al 2017 (37) | GA < 34 uker og VLBW, < 1500 g | 44 studier, n= 22 401 RCTer og observasjons studier | Systematisk oversikt og metaanalyse | Ja for VLBW, men ikke statistisk signifikant reduksjon hos ELBW | Inkonklusiv anbefaling, «gode argumenter for og imot – opp til foreldre og klinikere» Ikke for ELBW. |
| Chang HY, et al. 2017 (38) | GA ≤ 34 uker og/eller BW ≤1500 g | 25 studier, n = 7345 RCTer | Metaanalyse | Ja, for kombinasjonsprep. med multiple strains hos VLBW. Enkeltstrain med Bifidobacterium species og Saccharomycesboulardii viste ikke effekt. | Ja, for kombinasjonspreparater, men flere studier nødvendig |
| Billimoria ZC, et al. 2016 (39) | GA < 37 uker eller BW < 2500g | 30 studier, n= 8000+ | Metaanalyse | Ja | Ja, men flere studier er nødvendig |
| Olsen R, et al. 2016 (40) | GA <37 uker | 12 studier, n = 10,800 Observasjons studier, ikke-randomiserte | Metaanalyse | Ja, metaanalyse viste betydelig reduksjon i insidens av NEC hos premature; men ikke statistisk signifikant reduksjon hos EPI | Svak anbefaling, «vurdere innføring». Ingen anbefaling for ekstremt premature, nødvendig med flere studier |
| Athalaye-Jape G, et al. 2016 (41) | GA <37 uker eller LBW <2500 g | 8 studier, n= 2443 6 RCTer, 2 annet. | Strain-spesifikk systematisk oversikt og metaanalyse | Nei , «mulig» reduksjon i forekomst av NEC, men ikke statistisk signifikant (ikke sign. basert på data fra RCTene, men sign. reduksjon i observasjonsstudiene) | Nei/ inkonklusiv, flere studier nødvendig |
| Aceti A, et al. 2015 (22) | GA <37 uker | 26 studier, n= 6605 | Systematisk oversikt og metaanalyse | Ja, hos VLBW for bifidobacteria og kombinasjoner. Insuffisient datagrunnlag for ELBW. | Nei, bør ikke innføres enda |
| Lau CS, et al. 2015 (42) | GA <37 uker og VLBW <1500 g | 20 studier, n= 5982 RCTer | Metaanalyse | Ja for VLBW, Ikke statistisk signifikant reduksjon hos ELBW | Ja, bør vurdere rutinemessig bruk. Men ytterligere studier nødvendig, særlig for ELBW |
| Yang Y, et al. 2014 (43) | GA < 37 uker | 27 studier, n= 6655 RCTer | Systematisk oversikt og metaanalyse | Ja | Nei, ikke enda flere studier er nødvendig for å |

| | | | | | |
|---|--------------------------------|--|--|--|---|
| | | | | | veilede klinisk praksis |
| Alfaleh K, et al. Cochrane 2014 (44) | GA < 37 uker eller BW < 2500 g | 24 studier, <i>n</i> = 5529 | Systematisk oversikt og metaanalyse | Ja, Sterk anbefaling om rutinemessig bruk. Men ingen reduksjon i insidensen av NEC hos ELBW | Ja, sterk anbefaling om rutinemessig bruk |
| Supplert fra andre kilder: | | | | | |
| Morgan RL, et al. 2020 (19) For American gastroenterological association; Preidis GA. Et al 2020 (AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders) (6) | BW < 2500 g, LBW | 63 studier, <i>n</i> = 15,712 RCTer | Systematisk oversikt og nettverk metaanalyse | Ja, kombinasjon av Bacillus spp og Enterococcus spp, og 1 eller flere Bifidobacterium spp og Streptococcus salivarius subsp thermophilus, kan gi den største reduksjonen i NEC | Nei, flere studier er nødvendig (ingen klar anbefaling om rutinemessig bruk enda) |

Tabell 3: Oversikt over behandling av dosering, strains og amming, samt skille mellom vektgrupper og studieland for de ulike resultatene i litteratursøkets gjennomgang

Forkortelser: LBW= low birthweight infants (<2500g), VLBW= very low birthweight infants (<1500 g), ELBW= Extremely low birthweight infants (<1000 g), GA= Gestational age, BW=birthweight, CFU=colony forming units. I tabell 2 gjengis den samme litteraturen som i tabell 1. Av praktiske hensyn skilles det ikke videre mellom ELBW og EPI da disse i praksis favner om samme gruppe.

| Første forfatter, publikasjons år | Dosering spesifisert? Pooled-data for dosering? | Er effektanalyser basert på pooled-data for bakterie strains? | Skilles det mellom VLBW og ELBW? | Justert for type ernæring? | Studieland |
|---|---|---|---|--|---|
| Sharif S, et al. Cochrane 2020 (5) | Nei, pooled data på tvers av dosering | Ja, subgruppe-analyse kun på genus nivå, noe forfatterne vurderer til en stor svakhet ved metaanalysen. | Ja , egne sub-gruppe analyser for ELBW | Ja, subgruppe-analyser justert for type ernæring (morsmelk, vs morsmelk-erstatning vs kombinasjon) | Multiple, spesifisert, ikke justert for |

| | | | | Ingen effektendring | |
|--|--|--|---|---|---|
| Liu D, et al. 2020 (31) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Ja, subgruppe-analyse kun på genus nivå for Lactobacillus, samt Lactobacillus vs kombinasjoner inneholdene Lactobacillus (pooled data innad for strains) | Nei | Nei | Multiple, spesifisert, men ikke justert for |
| Jiang T, et al. 2020 (8) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Ja, subgruppe-metaanalyse kun på genus nivå og for kombinasjons-produkter. Pooled data for strains. | Nei | Nei | Multiple, spesifisert, <u>delvis justert for</u> (asiatiske vs ikke-asiatiske land.) Best effekt for <u>asiatiske land.</u> |
| Bi LW, et al. 2019 (10) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Ja, subgruppe-metaanalyse og nettverk metaanalyse kun på genus nivå; pooled data for strains | Nei, men uttrykker bekymring for mindre effekt og større risiko for skade i de minste vektgruppene | Nei, (delvis) spesifisert, ikke justert for | Multiple, ikke spesifisert, ikke justert for |
| Bi LW, et al. 2019 (32) | Ja, dosering spesifisert men pooled data på tvers av dosering | Ja, subgruppe-metaanalyse og nettverk metaanalyse kun på genus nivå; pooled data for strains | Nei | Nei, (delvis) spesifisert, ikke justert for | Multiple, ikke spesifisert, ikke justert for |
| Zhu XL, et al. 2019 (33) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Ja, subgruppe-analyser kun på genus nivå, og for kombinasjoner inneholdende bifidobacterium. Pooled data strains av bifidobacterium | Nei | Nei | Multiple, spesifisert, men ikke justert for |
| van den Akker C.H.P, et al. 2018 (20) | Ja, dosering spesifisert, Men pooled data på tvers av dosering | Nei , nettverk metaanalyse for enkeltstrains samt for kombinasjoner av strains. 7 intervensjoner reduserte insidensen av NEC. Oppgis at resultatene kun må ansees som | Nei, grunnet for få studier (mindre enn 5 av 56 av RCTene) ble ikke subgruppe-meta-analyser gjennomført for ELBW. | Nei, Spesifisert, men ikke justert for | Multiple, spesifisert, men ikke justert for |

| | | | | | |
|---|---|---|--|---|---|
| | | hypotese-genererende da svært små grupper per strain. | | | |
| Athalye-Jape G, et al. 2018 (21) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Nei , strain-spesifikk metaanalyse for Bifidobacterium breve M-16V | Nei, ikke på metaanalysenivå, kun innad for enkelte av studiene; 2 av ikke-RCTene; fikk motsigende resultater for ELBW populasjonen. | Nei, spesifisert, men ikke justert for | Multiple, ikke spesifisert, ikke justert for |
| Deshpande G, et al. 2017 (34) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Ja, subgruppe-analyse kun på genus nivå, samt for enkeltstrains vs. kombinasjoner (men pooled data for strains innad i enkeltstrain-gruppen) | Nei, det er gjort en subgruppe-analyse for 32 uker / BW <1500 g, men pooled data i forhold til VLBW og ELBW | Nei, spesifisert men ikke justert for. | Multiple, spesifisert, men ikke justert for |
| Sun J, et al. 2017 (35) | Ja, dosering spesifisert, nei – gjort subgruppe analyser basert på dosering; ($\geq 10^9$ CFU, sammenlignet med $<10^9$ CFU) | Ja, kun subgruppe-metaanalyse gjort for enkeltstrain intervensjon vs. kombinasjoner (men pooled data for strains innad i enkeltstrain-gruppen) | Ja , en subgruppe metaanalyse ble gjort for GA <29 uker (tilnærmet likt grensen for ekstremt premature), viste reduksjon i NEC som var statistisk signifikant | Nei, Ikke spesifisert, ikke justert for | Multiple, spesifisert, men ikke justert for |
| Thomas JP, et al. 2017 (36) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Ja, subgruppe-metaanalyser kun gjort på genus-nivå, da for få av studiene benyttet samme probiotika formulering til at strain-spesifikk subgruppe metaanalyse kunne gjennomføres. | Ja , separate metaanalyser var også gjort for ELBW. Kun 5 RCTer rapporterte data, viste en reduksjon i forekomst av NEC, men resultatene var ikke signifikante. | Ja, meta-regresjonsanalyser viste at probiotika var mest effektivt i kohorter der en stor andel av barna ble eksklusivt ammet med morsmelk. | Multiple, spesifisert og <u>justert for</u> ved separate metaanalyser basert på studieland. Kun studiene fra <u>Asia</u> og <u>Australia</u> demonstrerte statistisk signifikant reduksjon i NEC. |
| Dermyshe E, et al. 2017 (37) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Nei , strains spesifisert, subgruppe-metaanalyse gjennomført for enkeltstrains, samt for enkeltstrains vs. | Ja , subgruppe-analyser ble gjort for ELBW, i både RCTene - og i observasjonsstudiene; ikke statistisk signifikant | Nei , problemstilling en nevnes som noe som bør studeres nærmere i fremtidige studier | Multiple, spesifisert, men ikke justert for |

| | | | | | |
|--|---|---|--|---|---|
| | | spesifikke kombinasjoner av strains | | | |
| Chang HY, et al. 2017 (38) | Dosering ikke spesifisert | Ja, subgruppe-metaanalyse kun gjennomført på genus nivå, samt for enkeltstrains vs kombinasjoner (men pooled-data for strains i hver) | Nei | Nei | Multiple, ikke spesifisert, ikke justert for |
| Billimoria ZC, et al. 2016 (39) | Dosering ikke spesifisert | Ja, pooled data på tvers av alle probiotiske intervensjoner | Nei | Nei | Multiple, ikke spesifisert, ikke justert for |
| Olsen R, et al. 2016 (40) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Ja, pooled data på tvers av alle probiotiske intervensjoner | Nei, ikke i selve metaanalysen; men det beskrives at 1 studie studerte GA<28, og viste ingen statistisk signifikant reduksjon i NEC. | Nei | Multiple, spesifisert, inkl. en fra Danmark, men ikke justert for |
| Athalaye-Jape G, et al. 2016 (41) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Nei , strain-spesifikk meta-analyse gjort for lactobacillus reuteri DSM 17938. | Ja , subgruppe-analyse gjort av RCTene for ELBW. Ikke signifikant reduksjon for subgruppen (ei heller i de andre vektgruppene) | Nei, Spesifisert, men ikke justert for | Multiple, ikke spesifisert, ikke justert for |
| Aceti A, et al. 2015 (22) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Nei , strain-spesifikke subgruppe-metaanalyser gjort på enkeltstrains, på genus nivå og for kombinasjoner. | Nei, men resultatene beskrives som kun appliserbare til VLBW, og at det var insuffisient datagrunnlag for ELBW nyfødte. | Nei, Spesifisert, ikke justert for (noe som fremheves som svakhet ved studien, grunnet ikke ofte nok rapportert i studiene) | Multiple, ikke spesifisert, ikke justert for |
| Lau CS, et al. 2015 (42) | Dosering ikke spesifisert utover at «ulik på tvers av studiene». Pooled data på tvers av dosering | Ja, subgruppe-metaanalyse kun på genus nivå, samt for enkeltprodukt vs. kombinasjonsprodukt (men pooled data for strains innad) | Ja , subgruppe-analyse gjort på ELBW viste en 28.8% reduksjon i risiko for NEC; men funnet var <u>ikke statistisk signifikant</u> | Nei | Multiple, spesifisert, men ikke justert for |
| Yang Y, et al. 2014 (43) | Ja, dosering spesifisert men pooled data på tvers av dosering | Ja, pooled på tvers av alle probiotiske intervensjoner | Nei, Kun gjort en subgruppe-metaanalyse for GA<34 | Nei, spesifisert men ikke justert for. | Multiple, ikke spesifisert, ikke justert for |

| | | | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| Alfaleh K, et al. Cochrane 2014 (44) | Ja, men dosering kun spesifisert for noen av studiene. Pooled data på tvers av dosering | Ja, subgruppe-metaanalyser kun på genus nivå, og for kombinasjoner. En metaanalyse på species-nivå for en av de probiotiske intervensjonene (viste ikke effekt). Pooled data for strains. | Ja , subgruppe-metaanalyse for ELBW, ingen reduksjon i insidensen av NEC. Det pooled-data baserte hovedtallet appliseres likevel til ELBW i diskusjonen og konklusjonen begrunnet i at utvalget var for lite til å detektere en meningsfull klinisk forskjell. | Nei, spesifisert kun for noen av studiene, men ikke justert for | Multiple, spesifisert (noen), men ikke justert for |
| Supplert fra andre kilder: | | | | | |
| Morgan RL, et al. 2020 For American gastroenterological association (AGA); ref. Preidis GA. Et al 2020 (AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders) (19) (6) | Ja, dosering spesifisert, men pooled data på tvers av dosering | Nei , nettverk metaanalyser (NMA) ble gjennomført for å studere relative effekter for en rekke ulike enkeltstrains, samt for multi-strain formuleringer | Ja / Nei Ingen endring i effekt ble observert ved justering for GA men mulig denne analysen kun er basert på en oppgitt gjennomsnittlig «sample-size» innad for hver studie, og dermed ikke spesifikke for ELBW resultater; ikke oppgitt hvilken metode brukt. | Ja, ingen endring i effekt ble observert ved justering for ernæring med brystmelk | Multiple (svært mange), ikke spesifisert, ikke justert for |

Reduksjon av forekomst av NEC i populasjonen som helhet

Av studiene i litteratursøket fant 18 av 21 reduksjon i forekomst av NEC for den samlede prematurpopulasjonen. Av disse 18 som viste reduksjon i forekomst av NEC hadde 12 slått sammen, poolet, datagrunnlaget for deler eller hele prematurpopulasjonen uten å skille ut de ekstremt premature. De 6 resterende som viste reduksjon i NEC oppga resultater for vektgruppene hver for seg. Av studiene som vurderte reduksjon av forekomst av NEC for prematurpopulasjonen som helhet eller for VLBW nyfødte fant 86 % av studiene i dette søkets resultatliste en reduksjon i forekomst av NEC.

Ekstrem prematur-populasjonen

Kun 8 av 21 studier hadde skilt ELBW nyfødte fra den øvrige populasjonen i sine metaanalyser for effektestimater. Av de studiene som spesifikt vurderte ELBW, enten ved å gjennomføre subgruppe-metaanalyser eller ved å ta i bruk andre metoder for å skille mellom disse gruppene, fant kun 2 av 8 en signifikant reduksjon i NEC, hvorav den ene av de to (Morgan) muligens ikke egentlig har skilt mellom ELBW og den øvrige populasjonen. Videre oppgir ytterligere 5 studier et manglende datagrunnlag for ELBW populasjonen og at deres resultater dermed ikke kan appliseres til denne populasjonen.

Et noe overraskende resultat er at Morgan 2020 oppgir «ingen endring ved justering for GA», men det kommer ikke tydelig frem hvordan denne justeringen er blitt gjort. Fra avsnittet deres om «innhentet data» kan man lese at det er hentet inn et «mean sample size GA» fra alle studiene, og det kan dermed se ut som om det muligens er dette tallet som er brukt i «justeringen for» GA, noe som vil si at det egentlig ikke egentlig sett spesifikt på ELBW populasjonen. Av studiene inkludert i dette litteratursøket med spesifikke analyser for ELBW fant dermed bare 1 av 7, 14 % av studiene en reduksjon i forekomst av NEC for ELBW populasjonen.

Spesifisering av bakterie-strain

I under en tredjedel av studiene, kun 6 av 21, var det blitt gjort subgruppe-analyser eller nettverk-metaanalyser (NMAs) for å studere effekten av enkeltstrains for å presist vurdere dets spesifikke evne til å redusere forekomsten av NEC. I alle de øvrige studiene er resultatene og effektestimaterne for reduksjon av NEC basert på sammenslåtte (pooled) data på tvers av ulike bakterie typer (genus, species, strains samt ulike kombinasjoner av flere ulike typer av de nevnte). Dette trass i at nyere forskning taler sterkt for en strain-spesifikk effekt av probiotika (10, 20-24, 45, 46). Det kan i denne forbindelse stilles spørsmål ved om en i det hele tatt kan regne det som samme intervensjon som er studert.

Effekten i reduksjon av NEC for ulike bakterietyper og strains er i noen tilfeller listet spesifikt i resultattabellene (tabell 2 og tabell 3); dette er kun av hensyn til det helhetlige bildet da valg av bakterietype, strain og eventuelle kombinasjoner som er de mest effektive i å redusere forekomsten av NEC faller utenfor denne litteraturgjennomgangens omfang.

Videre:

- Kun én av studiene hadde utført subgruppe-analyser basert på dosering for å komme nærmere et svar på nødvendig (minimums) dosering for å oppnå effekt.

- Kun 3 av studiene utførte subgruppe-analyser justert for type ernæring/diett de nyfødte mottok (ammest med morsmelk/donormelk/morsmelkerstatning). Mange av studiene spesifiserte heller ikke dette i sine gjennomganger, og denne informasjonen er også utelatt i flere av RCTene de er basert på.
- To studier gjorde egne effektanalyser justert for studieland; den ene studien justert land for land, den andre kun asiatiske vs. ikke asiatiske land. Begge studiene viste best effekt i asiatiske populasjoner sammenlignet med studier fra øvrige land.

Totalt konkluderte 9 av 21 med en anbefaling for (rutinemessig) bruk av profylaktisk probiotika, men ikke uten reservasjoner og anbefalingene gjelder i flere av studiene ikke alle premature. Dette betyr at halvparten av de studiene som fant signifikant reduksjon av NEC likevel ikke anbefaler innføring av profylaktisk bruk. 6 av de 9 studiene som anbefaler intervensjonen uttrykker samtidig at flere studier er nødvendig for å bestemme valg av probiotisk strain/kombinasjon av strains, dosering, doseringsintervall, behandlingstidspunkt og målgruppe for intervensjonen.

En av de kanskje viktigste resultatene er den store litteraturgjennomgangen til Cochrane publisert høsten 2020. Deres metaanalyse totalt for gruppen kom frem til at probiotika kan redusere risikoen for NEC med 56 % (RR 0.54, 95% CI 0.45 - 0.65). Men evidensen var estimert til å være lav grunnet begrensninger i studiedesign og tilstedeværelse av «funnel plot»-asymmetri i samsvar med publikasjonsbias. Sensitivitets metaanalyser av studiene estimert til å ha lav risiko for bias viste også en redusert risiko for NEC, men betydelig lavere reduksjon enn i første estimat, med en reduksjon på 30% (RR 0.70, 95% CI 0.55- 0.89). For ekstremt prematurpopulasjonen, ELBW, viste metaanalysene (basert på 7 av 56 trials) ingen effekt av probiotika på forekomst av NEC.

Dette skiller seg markant fra den forrige Cochrane gjennomgangen på temaet fra 2014 – som sterkt anbefalte rutinemessig bruk av probiotika for NEC med bakgrunn i sterke tall for reduksjon i forekomst av NEC. Disse resultatene skiller seg også ganske mye fra mønsteret for øvrig i tabell 2 og tabell 3 med de systematiske oversiktsartiklene og metaanalysene publisert siden 2014- frem til nå; med noen unntak. For, som van den Akker og Desphande med flere understreker kan dette kanskje forklares med to distinkte forskjeller i statistiske fremgangsmåter for resultatene; nemlig pooling av data på tvers av hele prematurpopulasjonen i stedet for subgruppe-analyser spesifikt for ELBW, og pooling av data på tvers av ulike strains i stedet for angivelse av effekt for spesifikke strains. Denne

sammenslåingen av data for ulike strains (både innad i samme species, men også på tvers av bakterie species, genus, familie og ulike typer probiotiske bakterier, samt ulike kombinasjoner av disse) og sammenslåingen av data for hele prematurpopulasjonen kan skjule en eventuelt manglende dokumentasjon og effekt.

Evidensgrunnlag bak norske retningslinjer og forhold til ekstrem prematuritet:

Som allerede nevnt i avsnittet 1.3 om «norske retningslinjer» bruker flere av de norske nyfødtintensivavdelingene rutinemessig probiotika som profylakse i forebyggingen av NEC; med indikasjon ekstremt premature, GA<28 eller fødselsvekt <1000g. I tabell 4 følger litteraturen som det henvises til i metodebøkene og prosedyredokumentene, som refereres som evidensgrunnlaget bak rutinene. Dette er til dels andre kilder enn de som er inkludert i det systematiske litteratursøket i denne oppgaven, da det ikke er begrenset til systematiske gjennomganger og metaanalyser, eller nyere randomiserte studier publisert etter 2014.

Er evidensgrunnlaget fra metodebøkens referanser basert på sammenslåtte data for hele prematuritetspopulasjonen eller er disse spesifikke for ekstremt premature/ELBW nyfødte?

Tabell 4 – Litteraturreferansene fra norske nyfødtintensiv-avdelingens metodebøker og prosedyredokumenter; relasjon til tematikken ekstrem prematuritet

Forkortelser: LBW= low birth weight infants (<2500g), VLBW= very low birth weight infants (<1500 g), ELBW= Extremely low birth weight infants (<1000 g), GA= Gestational age, BW=birth weight, RCT= Randomized controlled trial, NEC= necrotizing enterocolitis

| Referanser fra norske metodebøker og prosedyredokumenter | Spesifisert for ekstrem prematuritet/ELBW? (GA <28 uker, BW<1000g) | <ul style="list-style-type: none"> • Omtales effekt av probiotika i forebyggingen av NEC? • Konklusjon redusert forekomst av NEC? | Type kilde, Kommentar |
|--|--|---|-----------------------|
| | | | |

| | | | |
|---|---|--|---|
| <p>AlFaleh K. et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 (44)</p> | <p>Delvis. I hovedresultatet sammenslås data fra hele prematurpopulasjonen (GA <37 uker, BW <2500g). Det gjøres også en subgruppe-metaanalyse for ELBW (basert på kun 2 RCTer), som finner <u>ingen reduksjon i insidens av NEC</u>. Likevel appliseres hovedresultatets pooleddata effektestimater også på ELBW populasjonen i diskusjonen og konklusjonen.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Konklusjon: Ja, Det angis at “the number of included ELBW infants was too small to detect a small meaningful clinical difference in this subgroup”, og konkluderer videre med at effekttallet for populasjonen som helhet antagelig også innefatter ELBW | <p>Cochrane, kunnskaps-gjennomgang</p> |
| <p>Chang HY. 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 (38)</p> | <p>Nei, Pooler prematurpopulasjonen med GA <34 uker og/eller BW <1500g</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Konklusjon: Ja | <p>Metaanalyse</p> |
| <p>Esaiassen E. et al. Bifidobacterium longum Subspecies infantis Bacteremia in 3 Extremely Preterm Infants Receiving Probiotics. Emerg Infect Dis. 2016 (26)</p> | <p>Ja, De 3 nyfødte som utviklet bakteremi var ekstremt premature.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Nei <p>Omhandler 4 tilfeller med bakteremi hos 3 norske nyfødte.</p> | <p>Rapport om alvorlig skadevirkning – sepsis - induisert av probiotika</p> |
| <p>Underwood MA, et al. Bifidobacterium infantis: a champion colonizer of the infant gut. Pediatr Res 2015 (47)</p> | <p>Nei, Oversiktsartikkelen nevner aldri ELBW spesifikt, kun premature som gruppe. Heller <u>ingen</u> av studiene det refereres til for å demonstrere reduksjonen av NEC (3 har pooler resultater for hele prematuritetsgruppen, 3 har kun studert VLBW)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Konklusjon: Ja | <p>Oversikts artikkel</p> |
| <p>Labivic: https://biofloratec.com/non_EU_Labivic_Probiotic_Drops.html</p> | <p>Nei</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Nei | <p>Produsentens egen nettside</p> |
| <p>Labivic: https://biofloratec.com/documents/Labivic_comparison_chart.pdf</p> | <p>Nei</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Nei | <p>Produsentens egen nettside</p> |

| | | | |
|--|---|--|---|
| Bell MJ, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. 1978 (30) | Nei / ikke relevant | <ul style="list-style-type: none"> • Nei Omhandler ikke intervensjonen | Bells original-artikkel om NEC og klinisk gradering |
| Hunter CJ et al. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. J Perinatol. 2008 (48) | Nei / ikke relevant | <ul style="list-style-type: none"> • Nei Omhandler ikke intervensjonen | Litteraturgjennomgang for kirurgisk intervensjon ved NEC |
| Embleton N, et al. Probiotics for preterm infants on the NICU – personal practice. Paediatrics Child Health 2013 | Ikke mulig å få tilgang til | - | - |
| Jacobs SE et al. Probiotic Effects on Late-onset Sepsis in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics 2013 (49) | Ja, Subgruppe-metaanalyse for vektgruppen ELBW viste ingen signifikant effektendring justert for fødselsvekt. Subgruppe-metaanalyse for GA < 28 var ikke mulig pga. et for lite utvalg. | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Konklusjon: Ja, viser reduksjon av forekomst av NEC. En mulig reduksjon også for ELBW, men disse resultatene bes tolkes forsiktig. | RCT fra Australia og New Zealand |
| Frost BL, et al. New Medical and Surgical Insights Into Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Review. JAMA Pediatr. 2017 (7) | Nei, Ekstremt premature blir ikke omtalt i oversiktsartikkelen som egen gruppe; men se nærmere i kolonnen til venstre om konklusjon. | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Konklusjon: Ja Viser til delte resultater; men konkluderer med ja basert på Alfaleh 2014 tyngde, på tross av at også viser til Costeloe 2012 som ikke fant effekt (viss populasjon var hovedsakelig ELBW(!)) | Oversikts-artikkel som viser til Cochrane 2014 og Costeloe 2012 |

| | | | |
|---|--|---|--|
| <p>Battersby C, et al. UK Neonatal Collaborative Necrotizing Enterocolitis Study Group. Development of a Gestational Age-Specific Case Definition for Neonatal Necrotizing Enterocolitis. JAMA Pediatr. 2017 (50)</p> | <p>Ja, men ikke relevant</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Nei Omhandlet ikke probiotika som intervensjon for reduksjon av NEC | <p>Prospektiv studie</p> |
| <p>Lin HC et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. Pediatrics 2008 (51)</p> | <p>Ja, Primært studert VLBW gruppen, men også gjort egne analyser for de ulike vektgruppene 500 – 750g, 751 –1000g og 10001-1500g. Oppgis at antallet i den minste vektgruppen var lite og at resultatene i denne gruppen er vanskelig å tolke. Insidensen av NEC ble signifikant redusert i 1001-1500g (VLBW), men <u>ikke</u> signifikant redusert i de to mindre vektclassene (ELBW)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Konklusjon: Ja Redusert insidens av NEC for VLBW, men ikke signifikant reduksjon for ELBW | <p>Multisenter RCT i Taiwan.</p> |
| <p>Deshpande G, et al. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. BMC Medicine 2011 (52)</p> | <p>Nei, poolede resultater – men ekstrem prematuritet nevnes likevel spesifikt. Det trekkes frem et noe manglende evidensgrunnlag, og at det har blitt rapportert om manglende effekt og forhøyet risiko i populasjonen</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Konklusjon: Ja - for den poolede prematurpopulasjonen. Betinget anbefaling for ELBW. Totalt sett anbefales rutinemessig bruk av probiotika sterkt | <p>Guidelines basert på systematisk gjennomgang fra 2010, G.Deshpande et al. Pediatrics (2010)</p> |
| <p>Deshpande G, et al. Probiotics for preterm neonates - a prospective observational study (POP-study). Studieprotokoll Nepean Hospital Sydney 2011.</p> | <p>Finnes ikke online</p> | <p>-</p> | <p>-</p> |

| | | | |
|--|--|---|--|
| <p>Mihatsch WA, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. Clin Nutr 2012 (53)</p> | <p>Nei</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Konklusjon: <u>Nei</u>. Det er insuffisient evidensgrunnlag for å anbefale rutinemessig bruk av profylaktisk probiotika. | <p>Systematisk oversikts-artikkel</p> |
| <p>Janvier A, et al. Cohort Study of Probiotics in a North American Neonatal Intensive Care Unit. J Pediatr 2014. (54)</p> | <p>Ja, Inklusjonskriteriet var GA <32 uker, men det ble gjort en egen subgruppe-analyse for ELBW nyfødte</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Konklusjon: Ja for for gruppen totalt (hovedsakelig VLBW). Nei/inkonklusivt for ELBW, da reduksjonen i NEC i denne gruppen ikke var statistisk signifikant | <p>Prospektiv kohort studie</p> |
| <p>Tarnow-Mordi W, et al. Probiotic Supplementation in Preterm Infants: It Is Time to Change Practice. J Pediatr 2014. (55)</p> | <p>Ja, Resultater for EBLW populasjonen nevnes ikke eksplisitt, men én av studiene som vises til hadde spesifikke resultat for ELBW (Janvier et.al)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ja, • ja – for VLBW, men ikke for ELBW pga. manglende dokumentasjon grunnet svært få studier på ELBW og ikke statistisk signifikante resultater i Janvier et al. | <p>Kommentar artikkel</p> |
| <p>Infloran for prevention of necrotizing enterocolitis. (http://clinicaltrials.gov/show/NCT0175147) Studieprotokoll - Repa et al. 2015: Probiotics (Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium infantis) prevent NEC in VLBW infants fed breast milk but not formula (56)</p> | <p>Nei, Poolede resultater for veldig premature VLBW <1500 g) og ned.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Konklusjon: Nei, viste kun reduksjon i NEC ved samtidig ernæring med morsmelk. | <p>Studie-protokoll til (daværende) pågående kohort studie som studerte Inflorans effekt i europeisk setting</p> |

Referansene er listet opp identisk likt slik de var referert i metodebøkene / prosedyredokumentene. To av referansene var ikke mulig å gjenfinne. Enkelte av metodebøkene henviste kun til Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) sin metodebok. Kun referansene til de store regional sykehusene er referert her, samt Kalnes.

Kun 6 av de 19 referansene omtalte spesifikt ekstremt premature og ikke bare den premature populasjonen som helhet. Av disse seks var én ikke relevant med tanke på intervensjonen probiotika (Battersby), og én omhandlet ekstremt premature i den forstand at det var i denne gruppen probiotika-indusert sepsis ble rapportert (Esaiassen). De 4 øvrige oppga ingen eller ikke-signifikant reduksjon i NEC eller manglende dokumentasjon for ekstrem prematurpopulasjonen.

4. Diskusjon

Det er gjennomført et stort antall randomiserte kontrollerte studier (RCTer) på premature for å vurdere probiotikas effekt i forebygging av NEC, men ytterst få av disse har blitt gjort spesifikt på den minste vektgruppen; ELBW nyfødte. Kun et fåtall av studiene som har inkludert ELBW nyfødte har rapportert adskilte resultater for denne gruppen. Majoriteten av de studiene som er gjennomført på populasjonen viser lite eller ingen effekt av probiotika i reduksjon av forekomst av NEC. Denne problemstillingen fremheves i Cochranes nyeste gjennomgang(5), der det ble gjennomført en subgruppe-metaanalyse basert på studier på ELBW populasjonen (2 studier som begrenset inklusjon til kun ELBW nyfødte (Al-Hosni 2012(57); Wejryd 2019(58)), 5 studier som rapporterte adskilte subgruppe data for ELBW populasjonen (Costeloe 2015(59); Jacobs 2013(49); Oncel 2014(60); Roy 2014(61); Tewari 2015(62); Wang 2007(63)). Metaanalysen fra disse 8 studiene ($n=1712$ ELBW nyfødte) viste ingen effekt i reduksjon av NEC i denne populasjonen. Heller ikke i Cochranes forrige gjennomgang, AlFaleh et al. fra 2014 (44), ble det funnet effekt i reduksjon av NEC i subgruppe-metaanalysen gjort for ELBW populasjonen; men dette funnet ble dog ikke vektlagt. Dette er også i overensstemmelse med funnene til Thomas et al. (36), Dermyshe et al.(37), Olsen et al.(40) og Lau et al.(42) som ikke fant statistiske signifikante reduksjoner i sine subgruppe-metaanalyser for denne populasjonen, som gjengitt i tabell 2 under resultater. Andre har forsøkt å gjennomføre tilsvarende analyser, men ofte konkludert med at datagrunnlaget for denne populasjonen har vært for lite til at subgruppe-metaanalyser kunne gjennomføres.

Som poengtert av Cochrane 2020(5) og i den nyeste versjonen av temasiden på UpToDate(64), er det et problem at det i mange studier ikke er differensiert mellom ekstremt premature (ELBW), veldig premature (VLBW), og prematurgruppen for øvrig slik som skissert over. I stedet er data og resultatene ofte sammenslått («pooled») noe som

utgjør et stort problem da studiene som har valgt å skille ut disse gruppene har funnet evidens for effekt i VLBW gruppen, men et svært manglende data og evidensgrunnlag for effekt i ELBW gruppen – gruppen som også er mest utsatt for potensielle skadevirkninger. Samtidig er nettopp denne gruppen den eneste angitte målgruppen som de norske retningslinjene indikerer bruk til ved de nyfødte intensivavdelingene som i dag gir probiotika profylaktisk.

I tillegg til manglende evidens for effekt, er dette i ytterligere grad problematisk på bakgrunn av at ekstremt premature regnes som en immunkompromittert gruppe, med både økt risiko for å utvikle alvorlige skadevirkninger av probiotikabehandling og for alvorlige forløp dersom dette skulle inntre. (26, 45, 65) Kartleggingsarbeidet mitt (vist i tabell 1) avdekket at ved 8 av de 9 undersøkte norske nyfødte intensivavdelingene (per desember 2020), gis probiotika rutinemessig som NEC-profylakse til ELBW nyfødte. Kun én av nyfødte intensivavdelingene (Haukeland) oppga å ikke lenger bruke probiotika for denne indikasjonen. Beslutningen om å avvike prosedyren oppgis å være basert på bekymringer knyttet til skadevirkninger, muligens underrapportering av probiotikainduisert sepsis, bekymring knyttet til produksikkerhet og kvalitetskontroll av produktene, samt et foreløpig for svakt evidensgrunnlag for effekt.

Tabell 4 gjengir evidensgrunnlaget bak retningslinjene til de ulike norske nyfødte intensivavdelingene. Som allerede nevnt under «resultater» omhandler disse i liten grad ELBW spesifikt. De bidrar lite til å forklare hvorfor indikasjonen er begrenset til ELBW, i og med at de kildene som omtaler denne gruppen spesifikt peker på manglende effekt eller insuffisient datagrunnlag for å bestemme effekt i denne populasjonen. Derimot kan dette kanskje forklares ved at det tidligere var lite oppmerksomhet rundt manglende effekt for denne gruppen; noe som forklarer hvordan den spesifikke konklusjonen om ELBW kunne bli ekstrahert fra evidens for gruppen som helhet. Kanskje er også beslutningen om bruk ikke basert på sikker evidens for effekt, men fattet på bakgrunn av at denne gruppen har høyest forekomst av NEC og dermed også mest å vinne på en forebyggende intervensjon. Muligens er det vurdert dit hen at fordi denne gruppen kan ha så mye å vinne, og resultatene fra prematur gruppen som helhet så lovende, kunne en større grad av usikkerhet aksepteres.

Det er blitt gjennomført et overveldende antall RCTer med probiotika som forebyggende intervensjon mot NEC men bemerkelsesverdig få av disse har studert samme bakterietype,

og enda sjeldnere, samme bakterie-strains. Som konsekvens har heller ikke de fleste metaanalysene kunnet blitt gjennomført på strain-spesifikt grunnlag; i stedet er de basert på poolede resultater på tvers av strains (samt også i tilfeller på tvers av bakterietyper og ulike kombinasjoner av disse). Dette er problematisk da eksisterende konsensus er at probiotikas egenskaper ansees å være strengt strain-spesifikke (10, 20-24, 46, 65) Van den Akker 2018 legger frem at denne fremgangsmåten for metaanalysene, med pooling av data for en rekke ulike strains, feiler i å gi klinikere evidensbaserte estimater for effekt og meningsfulle svar til å veilede klinisk praksis. Akker konkluderer videre at effektivitet kun kan bli evaluert på strain-nivå og at slike metaanalyser (per 2018) kun er blitt gjennomført to ganger tidligere (21, 41). Atahlye-Jape slår fast at resultater fra metaanalyser basert på pooled data for ulike strains ikke kan stoles på for å veilede forskning eller klinisk praksis, samt at viktigheten av strain-spesifikk data ikke kan bli understreket nok. (21)

Selv om det ble postulert allerede i 2003 av Guarner (23) at probiotikas egenskaper er strengt strain-spesifikke har ikke dette blitt tatt høyde for i brorparten av studiene som er gjennomført for probiotikas effekt på reduksjon av NEC. Det er ikke lenger akseptabelt i nåværende studier å utelate en klar beskrivelse av probiotikaformuleringen som er brukt på sub-species nivå i tråd med den nyeste taksonomiske nomenklaturen (20), og det er helt nødvendig at videre metaanalyser blir gjort basert på strain-spesifikke data for å kunne danne et riktig grunnlag for analysen. Dette er blitt gjort i de aller nyeste publikasjonene, heriblant i den systematiske oversiktsartikkelen og kliniske veilederen til American Gastroenterology Association publisert i sommer 2020 (6, 66) som presenterer en rekke lovende strains i forebyggingen av NEC hos VLBW-nyfødte.

Et annet strain-relatert problem er hvordan de studerte bakterie-strainene tidligere har blitt valgt ut til dette formålet. Valget av bakterie-strains var nemlig tidligere i stor grad basert på produktenes stabilitet heller enn kjennskap til iboende egenskaper som kunne gi grunnlag for effekt (47). Senere er valget blitt gjort på empirisk grunnlag basert på hvilke strains som har vært mest studert tidligere.(19). I den videre jakten på virksomme strains er det derimot nødvendig med store RCTer for enkeltvis spesifiserte strains basert på den nye og spesifikke kunnskapen om de ulike bakterie-strainenes spesifikke egenskaper. Spørsmålet om dosering er også et aspekt som må adresseres og studeres nærmere, gjerne ved hjelp av subgruppe-analyser for de nåværende aktuelle foreslåtte strainene.

Ulik sammensetning av tarmbakterier, mikrobiomet, hos nyfødte i ulike land på bakgrunn av genetiske, kulturelle og diett-betingende forskjeller er observert i flere studier, blant annet i Munyaka et al.(67). Munyaka beskriver at deres undersøkelser eksempelvis fant at nyfødte i Burkina Faso sin tarmmikrobiota var preget av bacteroideter, mens den hos italienske nyfødte var dominert av firmicutes, som igjen skilte seg betydelig fra den hos amerikanske nyfødte som viste et mindre mangfold i bakterietyper enn de overnevnte. Lignende forskjeller ble observert for de andre studerte landene. Kanskje som resultat av disse forskjellene i mikrobiotasammensetning er det også observert ulik effekt av eksakt samme probiotiske intervensjon i populasjoner fra ulike studieland; en sammenheng som hypotetiseres av blant annet Samuels et al.(12) etter å ha observert ulik respons på eksakt samme produkt i geografiske ulike settinger.

Et annet eksempel på dette er den østerrikske studien Repa et al (56) som reproduserte en asiatisk studie som hadde funnet signifikant reduksjon i forekomst av NEC hos VLBW-nyfødte (51), for å bekrefte funnet i østerriksk sammenheng. Men hos den østerrikske VLBW populasjonen fant de ingen signifikant reduksjon i forekomst av NEC selv om det var oppgitt å være det eksakt samme probiotiske produktet som ble benyttet i den asiatiske studien.

Blant studiene fra dette litteratursøket var det kun to studier (Jiang 2020(8) og Thomas 2017(36)) som gjorde egne effektanalyser justert for studieland. Begge studiene viste best effekt i reduksjon av NEC eller på total mortalitet i asiatiske populasjoner sammenlignet med studier fra øvrige land. Den ene studien som sammenlignet effektene i alle de ulike studielandene, Thomas 2017, viste også betydelig forskjell i effekt fra land til land. Subgruppe-metaanalysene basert på studieland fant kun signifikant effekt i studiene fra Asia og Australia, og på grensen til signifikant i studiene fra Midtøsten og Latin-Amerika, men ikke i de øvrige landene. Fra dette konkluderer Thomas et al. at miljøfaktorer kan spille en rolle i sammensetningen av det neonatale tarmmikrobiomet og som konsekvens av dette den potensielle effekten av (ulike typer) probiotika. Dette belyser nødvendigheten av forskning på effekt av probiotika, og spesifikke probiotiske strains (de aktuelle mest lovende strains som AGA 2020 nå foreslår), også i norsk eller skandinavisk sammenheng, før effekt og gevinst av rutinemessig bruk kan fastslås. Et annet fordelaktig tiltak kunne være å registrere bruk av probiotika på norske nyfødte i en database, eksempelvis i Norsk nyfødtemedisinsk kvalitetsregister, for å muliggjøre evaluering av effekter over tid på nasjonal basis.

Utover usikkerhet i effekt basert på probiotisk strain i forhold til tarmmikrobiota-sammensetning, er det også flere ting som kan skille norske nyfødte fra øvrige når det kommer til NEC. En av overlegene som ble kontaktet i forbindelse med kartleggingen av rutineene ved de norske nyfødtintensiv-avdelingene stilte spørsmål ved hvorvidt probiotika er en effektiv intervensjon i forebyggingen av NEC for norske nyfødte med bakgrunn i at det, spesielt for Norge, er slik at de aller fleste tilfellene av nekrotiserende enterokolitt debuterer i første leveuke, altså før en ville kunne forvente effekt av probiotika (sannsynligvis relasjon til ekstrem umodenhet og/eller vekstretardasjon), i motsetning til mange andre land der en senere debut er vanlig. Igjen er konklusjonen at studier på norske nyfødte er nødvendig for å kunne vurdere en effekt av probiotika som forebyggende intervensjon.

En annen faktor, som kan være en del av forklaringen til de observerte forskjellene på tvers av land er ernæringstype. Spesielt kanskje i forhold til hvor vanlig det er å amme vs. å gi morsmelkerstatning i ulike land og kulturer. Flere studier har angitt ulik effekt av probiotika administrert i grupper med og uten amming med brystmelk(36, 47). Det oppgis også at baseline NEC insidens er ulik i morsmelk-ernærende og ikke-morsmelk-ernærende populasjoner.(68, 69) Dette er forhold som kanskje bør studeres nærmere og justeres for i metaanalyser som vurderer effekt. (65)

En av grunnene til at probiotika har blitt en så debattert intervensjon, polariserende innad i neonatalmedisinen, er ikke bare spørsmålene knyttet til effekt men også spørsmål knyttet til de mange usikkerhetsmomentene og tryggheten til intervensjonen - som tross alt består av levende bakterier – til en såpass sårbar populasjon som premature nyfødte. De potensielle faremomentene kan deles inn i to grupper: skadevirkninger induert av de probiotiske bakteriene i seg selv (gastrointestinale bivirkninger, bakteriell translokasjon med systemisk infeksjon og sepsisutvikling, ukjente langtidseffekter), og skadevirkninger forskyldt av problematikk knyttet til produksjon og produktsikkerhet av probiotikaproduktene (kontaminasjon av andre bakterietyper, patogener, sopp, samt flerdoblede bakteriemengder i produktene bl.a.).

En vedvarende utfordring med bruk av probiotika, i alle kliniske settinger, er klassifikasjonsproblematikken knyttet til probiotika som produkt. Som nevnt i avsnitt 1.3

«Probiotika» klassifiseres probiotika i dag som kosttilskudd og ikke som legemiddel i de fleste land. Konsekvensen av dette er langt billigere produksjonskostnader sammenlignet med for legemidler, samtidig som de strenge standardene og kravene til kvalitetssikring, produktsikkerhet og dokumentasjon for effekt som gjelder for legemidler ikke stilles til kosttilskudd. Dette medfører usikkerhet knyttet til produktets innhold, kvalitet og sikkerhet.

Denne problemstillingen belyses i flere nylige store litteraturgjennomganger og kliniske veiledere om probiotika som forebyggende intervensjon mot NEC.(6, 19, 20, 45, 46, 64, 68). Flere studier har funnet store forskjeller i ingredienslisten og det faktiske innholdet på tvers av ulike probiotikaprodukter (70-74). En studie fant at kun 1 av 16 av de testede probiotika-produktene inneholdt eksakt samme bakterieinnhold og i samme mengde som oppgitt i produktinformasjonen(72). At også dosen, mengden bakterier, ikke er forskjellig fra det intenderte er essensielt da høyere bakteriedoser er forbundet med betydelig økt risiko for skadevirkninger - særlig i form av sepsis. Det er blitt rapportert flere tilfeller av probiotikainduisert sepsis hos nyfødte som fikk for høye doser av lactobacillus.(10, 75) I tillegg til kontaminasjon på tvers av strains, forekommer også kontaminasjon av produktene med andre bakterier, inkludert patogener og sopp. En case-rapport fra 2015 rapporterte om et tilfelle av gastrointestinal mucormykose med dødelig utfall grunnet kontaminasjon av sopp i et probiotikaprodukt brukt for å forebygge NEC.(27) (19)

Problemstillingen gjør at det alltid vil være en vedvarende fast (til dels) lav risiko ved bruk av probiotika til enhver indikasjon, frem til klassifikasjonsproblematikken er endret eller det stilles høyere krav til produksjon og kvalitetskontroll. I mellomtiden, bør klinikere og produsenter samarbeide om å definere kvalitetsstandarder for probiotika-produkter i kliniske settinger så lenge spesifikke internasjonale reguleringer mangler. (71) Noen probiotikaprodukter oppgis nå til å være produsert etter WHO's Good Manufacturing practices (GMP) standarder, noe som er et riktig steg på veien mot økt kvalitetssikring og produktsikkerhet. Men dette bedrer ikke problemet med innrapportering av skadevirkninger og bivirkninger, eller andre manglende retningslinjer og reguleringer for bruken av produktene.

Premature, spesielt de minste vektgruppene VLBW og særlig ELBW nyfødte, regnes som tidligere nevnt som en immunsupprimert populasjon blant annet grunnet et umodent utviklet immunforsvar og svært begrensede reserver (26, 45, 76). I denne gruppen kan

selv bakterietyper med lav virulens forårsake sepsis (26). Flere tilfeller av probiotikainduert sepsis er observert, særlig i ELBW populasjonen, både internasjonalt og hos norske barn, og ved bruk av flere ulike produkter fra ulike produsenter (26, 75, 77-79). Den manglende systematiske kvalitetskontrollen av produktene, som fører til at ingredienslistene ofte ikke stemmer overens med faktisk innhold og mengde, og dermed betydelig økt risiko for sepsisutvikling på bakgrunn av probiotiske bakterier, samt mulig kontaminasjon av patogener, er enda farligere i denne spesielt sårbare populasjonen. Sepsisutvikling på bakgrunn av probiotikabehandling omtales i størsteparten av litteraturen i denne gjennomgangen som en sjelden bivirkning. Samtidig er enda et problem ved klassifiseringen av probiotika som kosttilskudd at det er manglende rutiner for rapportering av slike hendelser; et poeng som understrekes av Preidis et al.(6) som beskriver at mangelen på konsekvent innrapportering av skadevirkninger gjør det vanskelig å estimere det reelle skadeomfanget av probiotikabruk. Heller ikke i en del av probiotika studiene blir skadevirkninger systematisk adressert eller rapportert om (43, 65). Dette er en høyst aktuell problemstilling også her i Norge – da heller ikke det norske mattilsynet har spesifikke retningslinjer for innrapportering og videre behandling av probiotikainduerte sepsistilfeller (slik som for eksempel tilfellene hos norske nyfødte 2015-2016) eller andre skadevirkninger.

Et annet viktig poeng er at probiotikainduert sepsis kan være vanskelig å detektere med standardmetoder for dyrkning i påvisningen av bakteremi/fungemi. I møte med denne problemstillingen foreslår ESPGHAN(45) at dersom man velger å implementere et probiotisk produkt som rutinemessig behandling bør det etableres et samarbeid med lokale mikrobiologer, slik at disse er informert om produktet og kan sikre at bakterietypene som skal benyttes er mulig å rutinemessig detektere gjennom standard dyrkningsmetoder ved sykehuset.

Av ytterligere usikkerhetsmomenter kan det nevnes at flertallet av studiene i denne litteraturgjennomgangen pekte på usikkerheter og manglende dokumentasjon knyttet til optimal dosering, valg av probiotisk strain eller kombinasjon av strains, oppstartstidspunkt og behandlingens lengde. Dette oppgis som hovedgrunnen til at mange av studiene, på tross av funn av signifikant effekt, likevel ikke anbefalte rutinemessig innføring av probiotika som forebyggende intervensjon. Et annet viktig usikkerhetsmoment i denne sammenheng utgjøres av at en ikke ubetydelig andel av de systematiske gjennomgangene og

metaanalysene graderer resultatene sine til å ha lav eller svært lav sikkerhet for evidens (etter GRADE-systemet). Dette grunnet manglende datagrunnlag, store eller moderate mikrobiologiske mangler (22), tilstedeværelse av bias i de inkluderte studiene og stor grad av heterogenitet på tvers av de ulike studiene sammenfattet i samme metaanalyser. Dette løfter også UpToDate (64) frem som en stor bekymring og bakgrunn for deres tilbakeholdenhet i forhold til anbefaling av intervensjonen. I tillegg rapporteres det også om rake motsetninger i påvisningen av effektfulle strains, noe som bidrar til å så tvil om studienes resultater.(37)

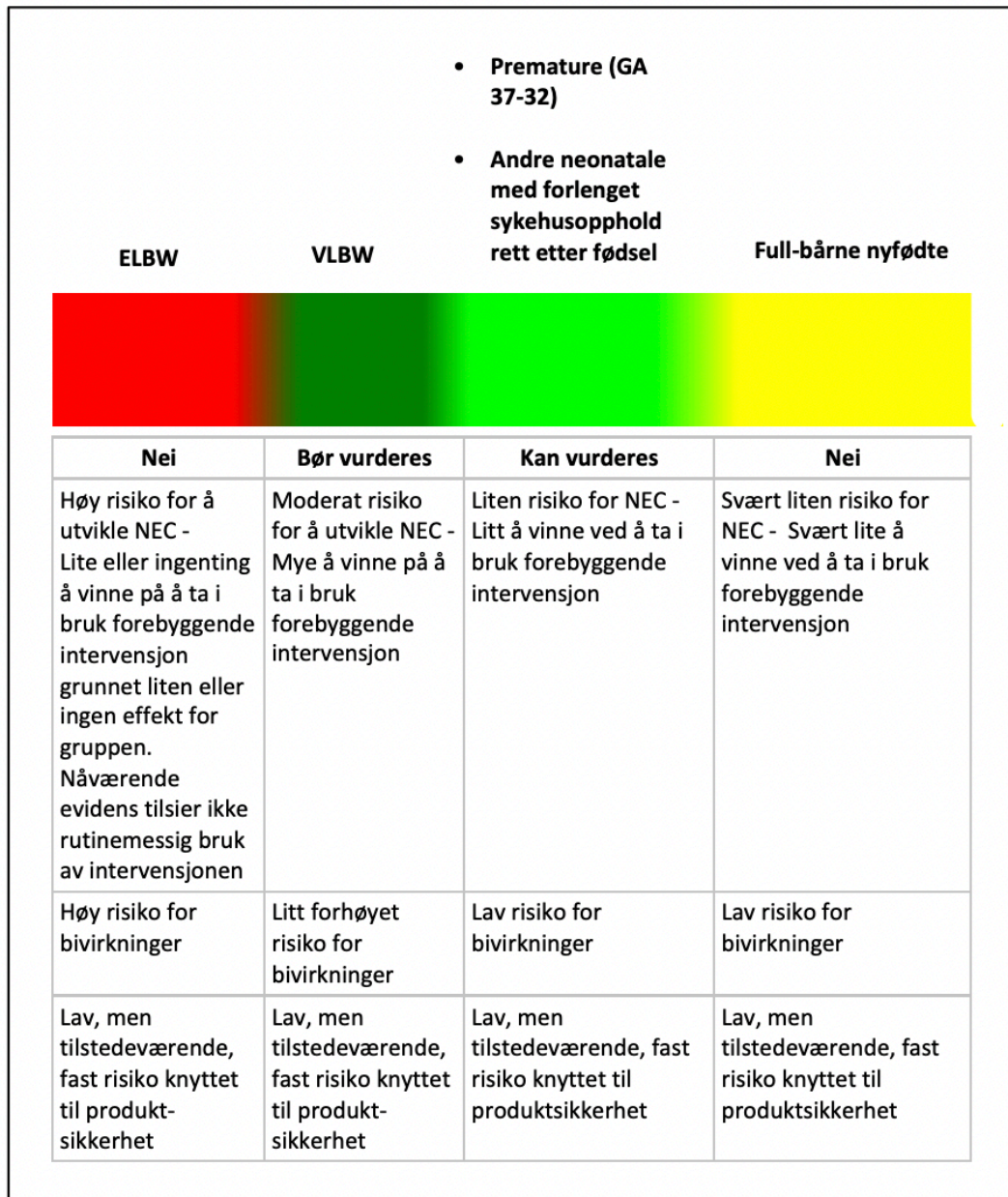
I tillegg stilles det spørsmål ved tryggheten og kunnskapsgrunnlaget når det kommer til langtidseffekter av probiotikabehandling, hvor foreløpig lite er kjent.(10) En annen nylig oppdaget problemstilling som skaper bekymring knyttet til probiotikas sikkerhetsprofil, er knyttet til antibiotikaresistensgener. Det er funnet at enkelte probiotiske strains kan ha evnen til å bære gener for antibiotikaresistens og dermed ha potensiale til å videreføre antibiotikaresistens til patogene bakterier gjennom horisontal genoverføring. (20, 80)

En bemerkelsesverdig andel av de inkluderte studiene i denne litteraturgjennomgangen som konkluderer med (til dels stor) effekt av probiotika i forebyggingen av NEC anbefaler likevel ikke innføring av rutinemessig bruk av intervensjonen. Aceti et al. (22) konkluderer at selv om probiotika virker å ha en generell forebyggende effekt på NEC hos premature nyfødte, er det fortsatt et altfor utilstrekkelig datagrunnlag for valg av probiotisk strain og for effekt i høy-risiko populasjonen ELBW til at en utbredt bruk av probiotika kan anbefales. Van den Akker konkluderer med at mer kunnskap er nødvendig for å unngå fortsatt bruk av utilstrekkelig testede, potensielt utrygge og muligens ineffektive intervensjoner.(20) Mange vil kanskje si at 3 grunnleggende krav som bør være oppfylt for å kunne tilby noe som forebyggende behandling bør være at det foreligger god evidens for effekt, at intervensjonen er trygg og at det er samfunnsøkonomisk gunstig å tilby behandlingen. Frem til disse er oppfylt bør en være varsom med å tilby nettopp dette som rutinemessig forebyggende behandling.

5. Konklusjon

Fra arbeidet med denne litteraturgjennomgangen sitter en igjen med følgende essens av de nyeste studienes kunnskapsbidrag etter sist Cochrane litteraturgjennomgang i 2014, forsøkt illustrert i figur 2 under.

Figur 2: Illustrasjon av essensen av kunnskapen fra denne litteraturgjennomgangen. Fargene gul og særlig rød representerer grupper som ikke bør tilbys probiotika som forebyggende intervensjon mot NEC basert på en sammenfatning av dagens kunnskapsgrunnlag. Lysgrønn og særlig mørkegrønn farge representerer grupper der det kan og bør vurderes å administrere probiotika til basert på dagens kunnskapsgrunnlag.



Det har skjedd store endringer i forskningsfeltet siden 2014, spesielt de siste to årene har mye ny kunnskap kommet til og blitt publisert. Denne nye kunnskapen har ført til en helomvending fra Cochrane og en anbefaling mot å bruke probiotika profylaktisk i UpToDate. Etter American Gastroenterology Associations (AGA) grundige systematiske

oversiktsartikkel fra 2020 eksisterer det nå mindre tvil om at probiotika kan ha effekt i å redusere forekomsten av NEC hos VLBL, men ingen effekt fastslås hos ELBW, da denne gruppen ikke er spesifikt studert i arbeidet. I den systematiske oversikten og kliniske veilederen til AGA fremlegges klare anbefalinger i forhold til eksakte strains og kombinasjoner av disse som ser ut til å ha effekt i å redusere forekomsten av NEC; noe som tidligere har manglet. Likevel gjenstår mange usikkerhetsmomenter og ubesvarte spørsmål knyttet til dosering, optimalt tidspunkt for oppstart, behandlingens lengde og innvirkning av samtidig diett. Et annet svært viktig usikkerhetsmoment ligger i de påviste forskjellene i tarmmikrobiom i ulike studieland og hvorvidt disse genetiske, kulturelle og diettbetingende forskjellene spiller en avgjørende rolle for hvilke probiotiske strains som vil ha effekt i de ulike populasjonene. Hvis dette er tilfellet, vil studier med spesifikke strains på norske eller skandinaviske barn være helt nødvendig for å kunne fastslå en effekt. Produktsikkerhet forblir en vedvarende bekymring så lenge probiotika klassifiseres som kosttilskudd og ikke legemiddel.

Som konklusjon, probiotika virker å være en effektiv forebyggende intervensjon for å redusere forekomsten av NEC, men kun hos VLBW nyfødte og premature nyfødte med høyere vekt. Dokumentasjonen og evidensgrunnlaget er derimot svært begrenset for ELBW nyfødte, som også er den mest sårbare populasjonen for potensielle skadevirkninger. Den sparsomme dokumentasjonen som foreligger antyder mindre eller ingen effekt av probiotika for denne populasjonen. Det er også nødvendig å gjennomføre egne studier, for spesifikke strains, på norske barn for å ha mulighet til å kunne fastslå effekt i norsk sammenheng og applisere de lovende resultatene fra internasjonale studier til norske barn. Med bakgrunn i et høyst usikkert evidensgrunnlag for effekt i ELBW populasjonen, og manglende studier på effekt for ulike probiotiske strains på norske barn, sammen med bekymringer knyttet til produktsikkerhet, kan en ny vurdering av de nåværende retningslinjene ved norske nyfødtintensiver være berettiget.

6. Referanseliste:

1. The Lancet Gastroenterology H. Probiotics: elixir or empty promise? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(2):81.
2. Neu J, Mshvildadze M, Mai V. A roadmap for understanding and preventing necrotizing enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(5):450-7.

3. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate, Post TW (Ed). 2020 [cited January, 2021].
4. Klingenberg C. Metodebok i nyfødtdisin, Barne- og ungdomsavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge. 6. utgave ed. Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø2019.
5. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:Cd005496.
6. Preidis GA, Weizman AV, Kashyap PC, Morgan RL. AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):708-38.e4.
7. Frost BL, Modi BP, Jaksic T, Caplan MS. New Medical and Surgical Insights Into Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Review. *JAMA Pediatr*. 2017;171(1):83-8.
8. Jiang T, Zhang H, Xu X, Li H, Yang J. Mixed probiotics decrease the incidence of stage II-III necrotizing enterocolitis and death: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020;138:103794.
9. Esaiassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, Pedersen T, Andresen JH, Rettedal SI, et al. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2018;6:347.
10. Bi LW, Yan BL, Yang QY, Li MM, Cui HL. Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(41):e17521.
11. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.
12. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):105.
13. Soll RF. Probiotics: are we ready for routine use? *Pediatrics*. 2010;125(5):1071-2.
14. Underwood MA, Sohn K. The Microbiota of the Extremely Preterm Infant. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):407-27.
15. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1999;80(3):F167-F73.
16. Schlundt J. "Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria" In: Organization WH, editor. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations.
17. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):361s-4s.
18. Millar M, Wilks M, Fleming P, Costeloe K. Should the use of probiotics in the preterm be routine? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(1):F70-4.
19. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2020;159(2):467-80.
20. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(1):103-22.
21. Athalye-Jape G, Rao S, Simmer K, Patole S. Bifidobacterium breve M-16V as a Probiotic for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(4):677-88.

22. Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2015;41:89.
23. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9356):512-9.
24. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:124.
25. Klingenberg C. *Manual of Neonatal Medicine.* 5th Edn. Tromsø: Paediatric Department, University Hospital of Northern Norway. 5. utgave ed. Universitetssykehuset Nord-Norge 2017.
26. Esaiassen E, Cavanagh P, Hjerde E, Simonsen GS, Stoen R, Klingenberg C. *Bifidobacterium longum Subspecies infantis Bacteremia in 3 Extremely Preterm Infants Receiving Probiotics.* *Emerg Infect Dis.* 2016;22(9):1664-6.
27. Vallabhaneni S, Walker TA, Lockhart SR, Ng D, Chiller T, Melchreit R, et al. Notes from the field: Fatal gastrointestinal mucormycosis in a premature infant associated with a contaminated dietary supplement--Connecticut, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(6):155-6.
28. Selberg TRS. *Prosedyre Barne- og ungdomsklinikken - Nyfødtintensiv Probiotika - LaBiNIC® dråper, profylakse til ekstremt premature.* 2.03 ed. Kalnes: Sykehuset Østfold; 2020, 17.10.
29. kvalitetsregister Nn. Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister [Kvalitetsregistre.no](https://www.kvalitetsregistre.no) [Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-nyfodtmedisinsk-kvalitetsregister>].
30. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187(1):1-7.
31. Liu D, Shao L, Zhang Y, Kang W. Safety and efficacy of *Lactobacillus* for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Int J Surg.* 2020;76:79-87.
32. Bi LW, Yan BL, Yang QY, Li MM, Cui HL. Probiotic strategies to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(10):1143-62.
33. Zhu XL, Tang XG, Qu F, Zheng Y, Zhang WH, Diao YQ. *Bifidobacterium* may benefit the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2019;61:17-25.
34. Deshpande G, Jape G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics in preterm neonates in low-income and medium-income countries: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2017;7(12):e017638.
35. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. 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;8(5):749-63.
36. Thomas JP, Raine T, Reddy S, Belteki G. Probiotics for the prevention of necrotising enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review. *Acta Paediatr.* 2017;106(11):1729-41.
37. Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology.* 2017;112(1):9-23.

38. Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin HC, Lin CY, Peng CC. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171579.
39. Billimoria ZC, Pandya S, Bhatt P, Pandya B. Probiotics-To Use, or Not to Use? An Updated Meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(13):1242-4.
40. Olsen R, Greisen G, Schröder M, Brok J. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology*. 2016;109(2):105-12.
41. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(6):783-94.
42. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2015;50(8):1405-12.
43. Yang Y, Guo Y, Kan Q, Zhou XG, Zhou XY, Li Y. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(9):804-10.
44. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):Cd005496.
45. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellof M, Embleton ND, Hojsak I, 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;70(5):664-80.
46. Khoruts A, Hoffmann DE, Britton RA. Probiotics: Promise, Evidence, and Hope. *Gastroenterology*. 2020;159(2):409-13.
47. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2015;77(1-2):229-35.
48. Hunter CJ, Chokshi N, Ford HR. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. *J Perinatol*. 2008;28 Suppl 1:S14-7.
49. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirotta M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;132(6):1055-62.
50. Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N. Development of a Gestational Age-Specific Case Definition for Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):256-63.
51. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122(4):693-700.
52. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med*. 2011;9:92.
53. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr*. 2012;31(1):6-15.
54. Janvier A, Malo J, Barrington KJ. Cohort study of probiotics in a North American neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2014;164(5):980-5.
55. Tarnow-Mordi W, Soll RF. Probiotic supplementation in preterm infants: it is time to change practice. *J Pediatr*. 2014;164(5):959-60.

56. Repa A, Thanhaeuser M, Endress D, Weber M, Kreissl A, Binder C, et al. Probiotics (Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium infantis) prevent NEC in VLBW infants fed breast milk but not formula [corrected]. *Pediatr Res.* 2015;77(2):381-8.
57. Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2012;32(4):253-9.
58. Wejryd E, Marchini G, Frimmel V, Jonsson B, Abrahamsson T. Probiotics promoted head growth in extremely low birthweight infants in a double-blind placebo-controlled trial. *Acta Paediatr.* 2019;108(1):62-9.
59. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10019):649-60.
60. Akar M, Eras Z, Oncel MY, Arayici S, Guzoglu N, Canpolat FE, et al. Impact of oral probiotics on neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2017;30(4):411-5.
61. Roy A, Chaudhuri J, Sarkar D, Ghosh P, Chakraborty S. Role of Enteric Supplementation of Probiotics on Late-onset Sepsis by Candida species in Preterm Low Birth Weight Neonates: A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Trial. *N Am J Med Sci.* 2014;6(1):50-7.
62. Tewari VV, Dubey SK, Gupta G. Bacillus clausii for Prevention of Late-onset Sepsis in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2015;61(5):377-85.
63. Wang C, Shoji H, Sato H, Nagata S, Ohtsuka Y, Shimizu T, et al. Effects of Oral Administration of Bifidobacterium breve on Fecal Lactic Acid and Short-chain Fatty Acids in Low Birth Weight Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2007;44(2).
64. Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention [Internet]. UpToDate, cPost TW (Ed). 2020 [cited January 2021].
65. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine.* 2019;25(5):716-29.
66. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2020;159(2):697-705.
67. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr.* 2014;2:109.
68. Barbian ME, Buckle R, Denning PW, Patel RM. To start or not: Factors to consider when implementing routine probiotic use in the NICU. *Early Human Development.* 2019;135:66-71.
69. Patel AL, Panagos PG, Silvestri JM. Reducing Incidence of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2017;44(3):683-700.
70. Kolaček S, Hojsak I, Berni Canani R, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. Commercial Probiotic Products: A Call for Improved Quality Control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(1):117-24.
71. Vermeulen MJ, Luijendijk A, van Toledo L, van Kaam AH, Reiss IKM. Quality of probiotic products for preterm infants: Contamination and missing strains. *Acta Paediatr.* 2020;109(2):276-9.
72. Lewis ZT, Shani G, Masarweh CF, Popovic M, Frese SA, Sela DA, et al. Validating bifidobacterial species and subspecies identity in commercial probiotic products. *Pediatr Res.* 2016;79(3):445-52.

73. Marcobal A, Underwood MA, Mills DA. Rapid Determination of the Bacterial Composition of Commercial Probiotic Products by Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;46(5).
74. Aureli P, Fiore A, Scalfaro C, Casale M, Franciosa G. National survey outcomes on commercial probiotic food supplements in Italy. *International Journal of Food Microbiology*. 2010;137(2):265-73.
75. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy*. *Pediatrics*. 2005;115(1):178-81.
76. Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci*. 2013;7:79.
77. Bertelli C, Pillonel T, Torregrossa A, Prod'hom G, Fischer CJ, Greub G, et al. *Bifidobacterium longum bacteremia in preterm infants receiving probiotics*. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):924-7.
78. Jenke A, Ruf EM, Hoppe T, Heldmann M, Wirth S. *Bifidobacterium septicaemia in an extremely low-birthweight infant under probiotic therapy*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(3):F217-8.
79. Zbinden A, Zbinden R, Berger C, Arlettaz R. *Case series of Bifidobacterium longum bacteremia in three preterm infants on probiotic therapy*. *Neonatology*. 2015;107(1):56-9.
80. Imperial IC, Ibana JA. *Addressing the Antibiotic Resistance Problem with Probiotics: Reducing the Risk of Its Double-Edged Sword Effect*. *Front Microbiol*. 2016;7:1983.

7. Vedlegg - Oversikt over benyttede forkortelser

- NEC: Necrotizing enterocolitis / Nekrotiserende enterokolitt
- GA: Gestational age / Gestasjonsalder
- FV: Fødselsvekt
- BW: Birth weight
- LBW: Low birth weight (<2500 g)
- VLBW: Very low birth weight (<1500 g)
- ELBW: Extremely low birth weight (<1000 g)
- EPI: Extremely premature infants
- RCT: Randomized controlled trial / Randomisert kontrollert studie
- NMA: Network meta-analysis
- RR: Relativ risk / Relativ risiko / Risk ratio
- CI: Confidence interval / konfidensintervall
- CFU: colony forming units