
Forebygger probiotika nekrotiserende enterokolitt hos ekstremt premature?

KRONIKK

HELENE GRÅBØ

helene.graaboe@gmail.com

Helene Gråbø var sjetteårs medisinstudent ved Universitetet i Oslo under arbeidet med artikkelen. Hun er nå lege i spesialisering ved Akershus universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KJETIL KJELDSTAD GARBORG

Kjetil Kjeldstad Garborg er ph.d., spesialist i indremedisin og fordøyelsessykdommer, lege ved Seksjon for gastromedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo universitetssykehus, og universitetslektor ved Avdeling for helseledelse og helseøkonomi, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HALLVARD REIGSTAD

Hallvard Reigstad er spesialist i barnesykdommer og seksjonsoverlege ved Seksjon for nyfødte, Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Probiotika gis rutinemessig til ekstremt premature ved norske nyfødtintensivavdelinger for å forebygge nekrotiserende enterokolitt. Evidensgrunnlaget er imidlertid begrenset, samtidig som barna er sårbare for bivirkninger.

Probiotika er levende mikroorganismer som, når administrert i adekvate mengder, kan gi helsegevinst hos verten (1). Effekten synes å variere avhengig av bakteriestammer og sammensetning (2). Probiotika har blitt foreslått som profylakse eller behandling ved en rekke sykdomstilstander, heriblant nekrotiserende enterokolitt.

Ved norske nyfødteintensivavdelinger har probiotikaproylakse mot nekrotiserende enterokolitt vært i rutinemessig bruk siden 2014, og norske metodebøker anbefaler probiotika til ekstremt premature (3). Effekten er imidlertid usikker og omdiskutert (2, 4–6). Dette illustreres i Cochranes nyeste oversiktsartikkel (6). Det kliniske oppslagsverket UpToDate fraråder nå rutinemessig bruk av probiotika til disse pasientene (4). Etter gjennomgang av relevant litteratur mener vi at norske retningslinjer bør gjennomgås kritisk.

Nekrotiserende enterokolitt og prematuritet

Nekrotiserende enterokolitt er en potensielt alvorlig komplikasjon til ekstrem prematuritet og forbundet med høy mortalitet og morbiditet. De siste ti årene er det registrert mellom 10 og 27 tilfeller hvert år blant premature nyfødte i Norge (7). Tilstanden kjennetegnes av alvorlig inflammasjon og iskemisk nekrose i tynntarm eller tykktarm. Intestinal dysbiose, infeksjon og inflammasjon regnes som sentrale årsaksforhold (6).

«Kun et fåtall av studiene rapporterer data spesifikt for gruppen med lavest vekt (< 1 000 g)»

Prematuritet er definert som fødsel før utgangen av svangerskapsuke 37, og ekstrem prematuritet som fødsel før svangerskapsuke 28 (8). Premature nyfødte grupperes også etter fødselsvekt, i kategoriene lav (< 2 500 g), veldig lav (< 1 500 g) og ekstremt lav fødselsvekt (< 1 000 g). Forekomsten av nekrotiserende enterokolitt øker med lavere gestasjonsalder og lavere fødselsvekt (6).

En rekke studier har undersøkt probiotikas evne til å forebygge nekrotiserende enterokolitt. I 2014 konkluderte en Cochrane-oversikt med signifikant reduksjon i forekomst av tilstanden hos premature som fikk profylaktisk probiotika. Dette førte til en sterk anbefaling om probiotikaproylakse til premature (9). I oversikten var det imidlertid ikke skilt mellom ulike vektgrupper av premature nyfødte eller mellom probiotiske bakteriestammer.

Manglende differensiering

Mange randomiserte studier har undersøkt probiotika som profylakse mot nekrotiserende enterokolitt, men kun et fåtall av studiene rapporterer data spesifikt for gruppen med lavest vekt (< 1 000 g). En rekke systematiske oversikter og metaanalyser er også publisert, men også her har få skilt ut de minste barna som egen gruppe (6).

Vi har funnet kun to oversikter som konkluderer med en signifikant reduksjon i forekomst hos ekstremt premature (10, 11), hvorav den ene kun er basert på observasjonsstudier (10), og den andre ikke oppga resultater for gruppen med vekt < 1 000 g (11). Problemstillingen diskuteres i Cochranes nyeste gjennomgang, der en subgruppe-metaanalyse for nyfødte < 1 000 g ikke viste redusert forekomst av nekrotiserende enterokolitt (6).

Retningslinjer

Det er problematisk at mange studier kun har sammenslåtte data for hele prematurpopulasjonen i stedet for å differensiere mellom vektgruppene. Studier som har differensiert mellom vektgruppene, har funnet evidens for effekt hos premature med lav og veldig lav fødselsvekt, men manglende datagrunnlag for effekt hos premature med ekstremt lav fødselsvekt (6, 12–14). Premature med ekstremt lav fødselsvekt er også mest utsatt for potensielle skadevirkninger med alvorlige forløp, blant annet fordi de regnes som en immunkompromittert gruppe (12, 15).

Samtidig er det kun til denne gruppen at norske metodebøker anbefaler profylaktisk probiotikabehandling (3), og ved de fleste norske nyfødtintensivavdelinger gis profylaksen rutinemessig til premature med ekstremt lav fødselsvekt. Til sammenligning *fraråder* nå svenske retningslinjer (16) og American Academy of Pediatrics (17) profylaktisk probiotikabehandling til premature med ekstremt lav fødselsvekt.

Variasjon mellom bakteriestammer og studieland

En rekke probiotiske bakteriestammer er benyttet i studier, og de fleste metaanalyser oppgir effektestimater basert på sammenslåtte data. Det synes imidlertid å være enighet om at egenskapene ved probiotika er bakteriestammespesifikke (5, 18–20). Man kan derfor spørre seg om det i det hele tatt er samme intervensjon som er studert i de forskjellige metaanalysene. Det er også funnet forskjeller i effekt mellom ulike land (21), med best effekt i asiatiske populasjoner (22). Årsakene til effektvariasjonen er ukjent, men hypoteser om variasjon i nyfødtes tarmmikrobiom (23) og immungenetikk (24) er foreslått. I lys av dette bør effekten av probiotiske stammer undersøkes også i norsk eller skandinavisk sammenheng før man kan fastslå en gevinst av rutinemessig bruk.

«Til sammenligning fraråder nå svenske retningslinjer og American Academy of Pediatrics profylaktisk probiotikabehandling til premature med ekstremt lav fødselsvekt»

En utfordring ved klinisk bruk av probiotika er at produktene klassifiseres som kosttilskudd og ikke som legemidler. Konsekvensen av dette er langt lavere produksjonskostnader, samtidig som kravene til kvalitetssikring,

produksikkerhet og dokumentasjon av effekt og bivirkninger som gjelder for legemidler, ikke stilles til kosttilskudd (4, 5, 25, 26).

Presisering av retningslinjer

En generell forutsetning for å anbefale en forebyggende behandling til en pasientgruppe bør være at det foreligger god evidens for effekt og liten risiko for skadevirkning, og at anbefalingene er basert på et oppdatert kunnskapsgrunnlag. Det er vanskelig å se disse forutsetningene som oppfylte for probiotikaprofylakse mot nekrotiserende enterokolitt hos premature med ekstremt lav fødselsvekt.

Det er godt dokumentert at probiotika reduserer forekomsten av nekrotiserende enterokolitt, men kun hos premature med veldig lav eller høyere fødselsvekt (> 1 000 g). Kunnskapsgrunnlaget er derimot svært begrenset for premature med ekstremt lav fødselsvekt (< 1 000 g), som samtidig også er de mest sårbare for potensielle skadevirkninger (5, 15). Norske retningslinjer anbefaler i dag probiotikaprofylakse kun til denne gruppen. En presisering og oppdatering av norske retningslinjer er ønskelig.

REFERENCES

1. World Health Organization. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO WHO Expert Consultation. Córdoba: 2001. <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf> Lest 9.1.2023.
2. Su GL, Ko CW, Bercik P et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2020; 159: 697–705. [PubMed][CrossRef]
3. Klingenberg C. Metodebok i nyfødtdisin. 6. utg. Barne- og ungdomsavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø: 2019. <https://unn.no/Documents/Metodeb%C3%B8ker/Metodebok%20i%20nyf%C3%B8dtmedisin/Metodebok%20nyf%C3%B8dtmedisin.pdf> Lest 9.1.2023.
4. Kim JH, Abram SA, Wilkie L. Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention. UpToDate, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-prevention> Lest 9.1.2023.
5. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 664–80. [PubMed][CrossRef]
6. Sharif S, Meader N, Oddie SJ et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane*

Database Syst Rev 2020; 10: CD005496. [PubMed]

7. Forekomst av nekrotiserende enterokolitt blant norske nyfødte med gestasjonsalder < 37 uker (2010-2020). Uttrekk utført oktober 2021. Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister (NNK). Oslo: Oslo universitetssykehus, 2021.

8. World Health Organization. Preterm birth. WHO 14.11.2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> Lest 9.1.2023.

9. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; nr. 4: CD005496. [PubMed][CrossRef]

10. Deshmukh M, Patole S. Prophylactic Probiotic Supplementation for Preterm Neonates-A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonrandomized Studies. *Adv Nutr* 2021; 12: 1411–23. [PubMed][CrossRef]

11. Sun J, Marwah G, Westgarth M et al. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Adv Nutr* 2017; 8: 749–63. [PubMed][CrossRef]

12. Chi C, Li C, Buys N et al. Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-analysis. *Pediatrics* 2021; 147: e20200706. [PubMed][CrossRef]

13. Gao X, Wang Y, Shi L et al. Effect and Safety of *Saccharomyces boulardii* for Neonatal Necrotizing Enterocolitis in Pre-term Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr* 2021; 67: fmaa022. [PubMed][CrossRef]

14. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J et al. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients* 2021; 13: 192. [PubMed][CrossRef]

15. Esaiassen E, Cavanagh P, Hjerde E et al. *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* Bacteremia in 3 Extremely Preterm Infants Receiving Probiotics. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1664–6. [PubMed][CrossRef]

16. Abrahamsson T, Diderholm B, Elfvin A et al. Probiotika under neonatalperioden: nationella riktlinjer. Svenska neonatalföreningen, 2020. <https://neo.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/14/2020/02/Probiotika-neo-va%CC%8Ardprogram-20020205.pdf> Lest 9.1.2023.

17. Poindexter B, Cummings J, Hand I et al. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics* 2021; 147: e2021051485. [PubMed][CrossRef]

18. Aceti A, Gori D, Barone G et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Ital J*

Pediatr 2015; 41: 89. [PubMed][CrossRef]

19. Bi LW, Yan BL, Yang QY et al. 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: e17521. [PubMed][CrossRef]
 20. Athalye-Jape G, Rao S, Simmer K et al. Bifidobacterium breve M-16V as a Probiotic for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018; 42: 677–88. [PubMed]
 21. Thomas JP, Raine T, Reddy S et al. Probiotics for the prevention of necrotising enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review. *Acta Paediatr* 2017; 106: 1729–41. [PubMed][CrossRef]
 22. Jiang T, Zhang H, Xu X et al. Mixed probiotics decrease the incidence of stage II-III necrotizing enterocolitis and death: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog* 2020; 138: 103794. [PubMed][CrossRef]
 23. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr* 2014; 2: 109. [PubMed][CrossRef]
 24. Repa A, Thanhaeuser M, Endress D et al. Probiotics (*Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis*) prevent NEC in VLBW infants fed breast milk but not formula [corrected]. *Pediatr Res* 2015; 77: 381–8. [PubMed][CrossRef]
 25. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC et al. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology* 2020; 159: 467–80. [PubMed][CrossRef]
 26. Khoruts A, Hoffmann DE, Britton RA. Probiotics: Promise, Evidence, and Hope. *Gastroenterology* 2020; 159: 409–13. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 13. mars 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0544

Mottatt 25.8.2022, første revisjon innsendt 14.10.2022, godkjent 9.1.2023.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 4. februar 2026.