

12. Strøm T, Johansen RR, Prah J et al. Sedation and renal impairment in critically ill patients: a post hoc analysis of a randomized trial. *Crit Care* 2011;15:R119.
13. Plowright C. Commentary: Numata Y, Schultz M, et al. Nurse staffing levels and hospital mortality in critical care settings: literature review and meta-analysis. *Nursing Crit Care* 2007;12:105-6.
14. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-8.
15. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
16. [http://www.dasaim.dk/images/stories/PDF/Rekommendationer/Sedation\\_final\\_retningslinje\\_28\\_feb\\_2011.pdf](http://www.dasaim.dk/images/stories/PDF/Rekommendationer/Sedation_final_retningslinje_28_feb_2011.pdf). 2011 (23. sept 2011).
17. Strom T, Stylsvig M, Toft P. Psychological long-term effects of a no-sedation protocol in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15:359.
18. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
19. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
20. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

## Profylaktiske probiotika til præmature børn reducerer dødelighed

Jesper Brok<sup>1,2</sup>, Ole Pryds<sup>1</sup> & Birgitte Smith<sup>1,3</sup>

Profylaktiske probiotika til for tidligt fødte børn har i kliniske forsøg vist sig at kunne reducere dødeligheden markant [1, 2]. I det følgende vil vi kort introducere probiotika, kritisk vurdere og opdatere metaanalyserne om probiotika til for tidligt fødte børn samt give status på brug af probiotika i Danmark og internationalt.

### PROBIOTIKA

Antallet af publikationer og forskningsprojekter vedrørende probiotika er eksponentielt stigende. Probiotika bliver p.t. forsøgt som både forebyggende og behandlende intervention over for talrige sygdomme. Definitionen på probiotika er: »levende mikroorganismer, der i passende mængder ændrer mikrofloraen hos værten, og medfører sundhedsfremmende effekt på helbredet« [3].

De typisk anvendte probiotika er mælkesyrebakterier som *Lactobacillus* og/eller bifidobakterier, som gærer glukose og danner mælkesyre. Af andre benyttede probiotika er *Escherichia coli*, streptokokker og enterokokker samt gær, f.eks. *Saccharomyces*. Bakterierne findes vidt udbredt i naturen, og mange er en normal del af floraen i gastrointestinalkanalen hos mennesker. Probiotika inddeles efter: genus, art og stamme (f.eks. *Lactobacillus* (genus) *rhamnosus* (art) GG (stamme)).

Probiotika er i Danmark primært registreret som kosttilskud, hvilket medfører mindre stringente krav ved afprøvning i kliniske forsøg end ved f.eks. nye lægemidler.

### NEKROTISERENDE ENTEROKOLITIS

I Danmark bliver ca. 7% af alle børn født for tidligt, det vil sige fødsel før fulde 37 svangerskabsuger [4]. Behandlingen af for tidligt fødte børn er forbedret markant, siden man påbegyndte brugen af antenatal steroider ved truende for tidlig fødsel, behandling med surfaktant og med introduktionen af neonatale intensivafsnit i begyndelsen af 1980'erne [5, 6]. I dag udvikler langt de fleste for tidligt fødte børn sig normalt, men ikke overraskende er der fortsat en betydelig dødelighed (20%) blandt de meget og ekstremt for tidligt fødte børn, dvs. børn født før 32 svangerskabsuger [7]. En frygtet komplikation er nekrotiserende enterokolitis (NEC), som er en livstruende tilstand, der kan medføre malabsorption, korttarmsyndrom, strengileus og stenose. Årsagen til NEC er multifaktoriel [8, 9]. Der foregår intensiv forskning for at prædikere og forebygge NEC. Man ved, at præmaturitet disponerer til NEC, og at mælk fra moderen nedsætter risikoen for NEC. Mikrofloraen har også en vigtig betydning i udviklingen af NEC. Derfor kunne probiotika i teorien have en sundhedsfremmende effekt ved i tarmen at skabe en mikrobiel sammensætning, som modulerer den immunologiske kaskade og derved nedsætter udviklingen af NEC. For nylig påviste man i to uafhængige metaanalyser af randomiserede kliniske forsøg, at probiotika mere end halvede både risikoen for udvikling af NEC og dødeligheden [1, 2]. Denne overvældende effekt kræver et nærmere »eftersyn«, og i det følgende vil metaanalyserne blive kritisk vurderet.

### STATUSARTIKEL

1) Pædiatrisk Afdeling, Hvidovre Hospital  
2) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet  
3) Afdelingen for Mikrobiologi, Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut

### EVIDENSEN FOR BRUG AF PROBIOTIKA

Metaanalysen med 16 forsøg og næsten 3.000 børn, der var født før 34 svangerskabsuger, viste en beskyttende effekt af probiotika på henholdsvis død (relativ risiko (RR): 0,53; 95% konfidens-interval (KI): 0,40-0,70,  $p < 0,0001$ ) og NEC (RR: 0,36; 95% KI: 0,24-0,53,  $p < 0,00001$ ) (Tabel 1 og Tabel 2) [1]. Gennemgår man de enkelte inkluderede, randomiserede studier har man i de fleste benyttet en adækvat metode til randomisering, blinding og opfølgning af data. Det vil sige, at risikoen for systematiske fejl (bias) er forsøgt relevant begrænset. Desuden indikerer *funnel-plot*-analysen ingen tegn på bias eller publikationsbias [1]. Metaanalysen af profylaktisk behandling med probiotika er flere gange blevet opdateret, hvilket øger risikoen for tilfældige fund, det vil sige et falsk positivt fund på grund af gentagne statistiske testninger. En justeret metaanalyse af antal tidligere statistiske test (*trial sequential analysis*), som også benyttes ved interimanalyser i et enkelt forsøg, viste dog fortsat en signifikant p-værdi [10]. Ovenstående indikerer altså en relativt robust metaanalyse.

Behandlingsregimerne varierede meget med hensyn til type, dosis og varighed af probiotikabehandlingen. De inkluderede børn var født efter 24-34 svangerskabsuger, og forsøgene var udført i meget forskellige lande. I syv forsøg gav man *Lactobacillus*, i fem gav man *Bifidobacterium*, og i de øvrige gav man en kombination af *Lactobacillus* og *Bifidobacterium*,

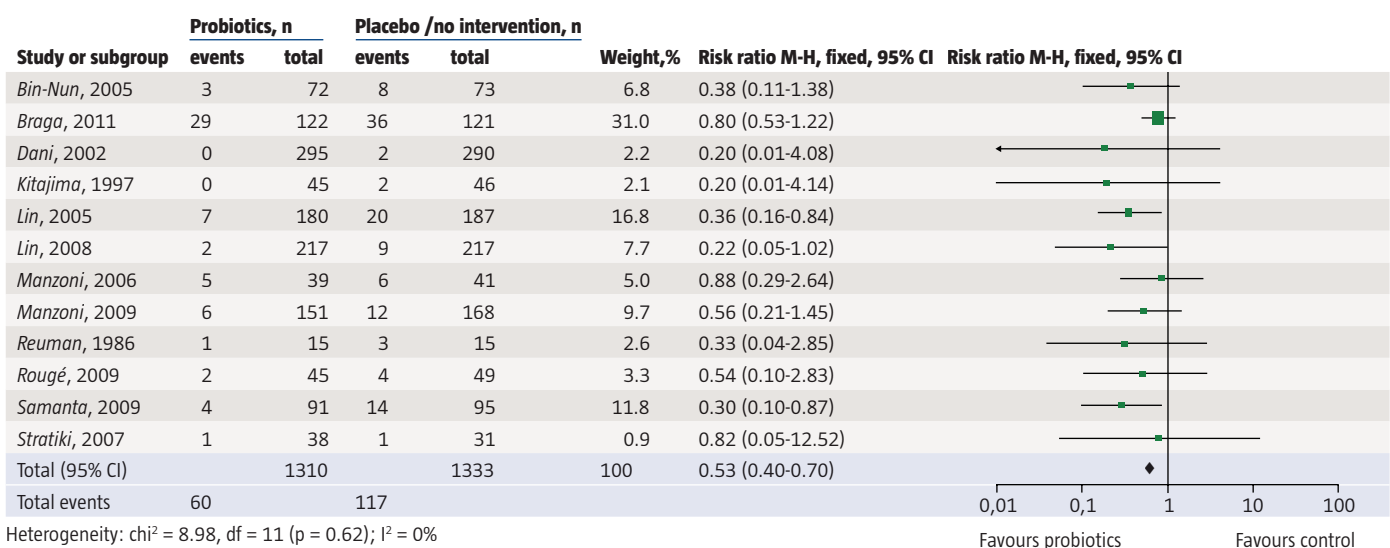
men med varierende dosis. Behandlingen påbegyndtes typisk inden for første leveuge og fortsatte i minimum to uger, ofte indtil udskrivning. Nogle tolker denne forskellighed i de forsøg, der er inkluderet i metaanalysen, som en svaghed, mens andre synes, at det er en styrke [10, 11]. Dette afspejler den generelle debat om »snævre« eller »brede« inklusionskriterier i metaanalyser [12]. Interessant er det dog, at heterogeniteten blandt forsøgsresultaterne i metaanalysen er minimal. Dette indikerer, at uanset probiotikaregime, kointerventioner og miljø tenderer alle forsøgene mod en gavnlig effekt af omtrent samme størrelse.

Der har været enkelte cases med positivt fund af probiotikastammer i bloddyrkning, hvorfor der opstod en relevant bekymring for, om probiotika øger risikoen for sepsis pga. den immature tarmbarriere hos for tidligt fødte børn [13]. Dette blev afkræftet i metaanalysen [1].

I Danmark ernæres for tidligt fødte børn med amme- eller donormælk. Hvis man metaanalyserer de fem forsøg med samme ernæringstype, dvs. uden brug af modermælkserstatningsprodukter, finder man i denne subgruppe ligeledes en effekt af probiotika (RR: 0,55; 95% KI: 0,35-0,88). Den højeste forekomst af NEC er hos de ekstremt for tidligt fødte (før 28 svangerskabsuger). Desværre er data for denne gruppe sparsomme, men i en subgruppeanalyse, hvor man sammenlignede børn født før (ca. 200 børn) eller efter 28 svangerskabsuger, fandt man ingen signi-

TABEL 1

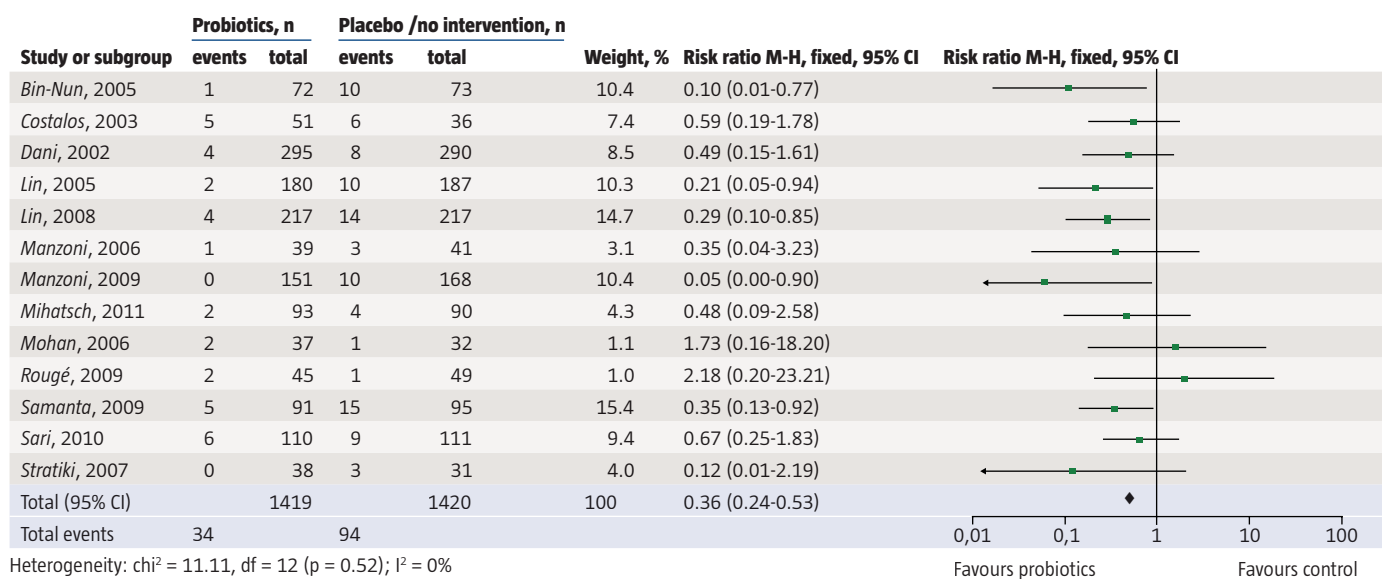
Metaanalyse af randomiserede kliniske forsøg med probiotika versus placebo til for tidligt fødte børn. Effektmål: død. Opdaterede data fra [1].





TABEL 2

Metaanalyse af randomiserede kliniske forsøg med probiotika versus placebo til for tidligt fødte børn. Effektmål: nekrotiserende enterokolitis.



fikant forskel [14]. Dette indikerer, at effekten af probiotika hos denne subgruppe ikke er anderledes end hos mindre for tidligt fødte, men flere data er ønskelige. Selvfølgelig kan der være subgrupper, som ikke har gavn af probiotika, og man må eventuelt teste dette i yderligere undersøgelser. Ud fra de nuværende data må det dog konkluderes, at hvis hele gruppen af for tidligt fødte børn behandles profylaktisk, kan der forventes en samlet gevinst.

En kohorteundersøgelse, hvor man sammenligner dødelighed og NEC før og efter introduktionen af probiotika, har bekræftet en gavnlig effekt [9]. Biasrisikoen er dog betydelig, når man sammenligner med historiske kontrolpersoner, og ovenstående kan repræsentere en noget selektiv publikation eller en selekteret population. Den første længerevarende opfølgingsundersøgelse viste, at børn, der var blevet behandlet med probiotika, udviklede sig lige så godt som børn i placebogruppen [15]. Der er dog få data med flere års opfølgning.

#### INTERNATIONAL STATUS

Evidensen for brug af probiotika virker således overbevisende på meget relevante kliniske effektmål. Få implementerede interventioner (f.eks. brug af surfaktant og antenatale steroider) inden for neonatologien har nærmet sig en så markant effekt (*number needed to treat for død* = 25 (95% KI: 14-50)). Trods dette benytter man angiveligt kun probiotika som

standardprofylakse i få lande (f.eks. Japan, Finland og Rusland). Nogle steder, hvor probiotika ikke er frigtvet, har man valgt at deltage i aktuelle randomiserede kliniske forsøg for i det mindste at kunne give probiotika til halvdelen af børnene [16]. European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition anbefalede ikke brug af probiotika i 2010, hvilket skabte kraftig debat [16, 17]. Nogle af årsagerne til, at probiotika ikke anbefales, er usikkerhed om den præcise biologiske mekanisme, usikkerhed om bivirkninger og langtidseffekten samt, at der er benyttet mange forskellige behandlingsregimer. Forhåbentlig vil ny forskning give en forklaring på, hvordan probiotika præcist virker i moduleringen af de immunologiske respons i tarmen, men dette bør ikke forsinke implementeringen af probiotika.

Det er rigtigt, at bivirkningerne ofte er svært underreporterede, men at de skulle overtrumfe en reduktion i dødelighed på 50%, synes at være urealistisk. Det er også rigtigt, at vi ikke har overbevisende data om, hvor store mængder probiotika eller hvilke typer der skal gives, eller om de skal kombineres. Omvendt kan denne forskellighed tolkes som om det specifikke probiotikaregime måske ikke er så vigtigt – bare det gives.

#### STATUS I DANMARK

I Danmark blev probiotika i midten af 2010 introduceret som profylakse til børn, der var født før 30 svan-



For tidligt født barn med nekrotiserende enterokolitis.

gerskabsuger. P.t. gives et kombinationspræparat med *Lactobacillus* og *Bifidobacterium* (Bifiform), som dog ikke specifikt har været benyttet i nogen af forsøgene i metaanalysen, men i flere kliniske forsøg med småbørn [18]. Årsagen til ikke at give alle op til 34 svangerskabsuger, som i metaanalysen er påvist at være gavnlige, var, at gevinsten formentlig er størst blandt de ekstremt for tidligt fødte børn (*number needed to treat* er lavest), og at man vil evaluere effekten før en bredere indikation introduceres. P.t. giver man på ca. to ud af tre neonatalafdelinger i Danmark probiotika som standard. Dette afspejler formentlig den internationale uenighed [10, 11, 16, 17].

### FREMTIDEN

P.t. randomiserer man i tre store kliniske forsøg stadig for tidligt fødte børn til probiotika eller placebo [1]. Forsøgene vil i bedste fald tilsammen inkludere ca. 3.000 patienter. Vi får således en fordobling af antallet af patienter i en fremtidig metaanalyse. Historien har lært os, at vi desværre flere gange har introduceret interventioner på baggrund af alt for små undersøgelser [19], og det er prisværdigt med yderligere data. For at den tidligere gavnlige effekt skal »nulstilles« kræves en overdødelighed i probiotikagruppen på over 30% i de tre forsøg. Dette skønnes at være lidet sandsynligt, og der har været debat om, hvorvidt det fortsat er etisk forsvarligt at fortsætte disse forsøg, samt hvor meget og hvilken information forældrene, der aktuelt deltager i et forsøg, skal have [20]. I USA, som ofte er »isbryder« for nye interventioner, bliver probiotika ikke brugt som profylakse. Food and Drug Administration har p.t. ikke godkendt nogen stammer til klinisk brug kun til modermælkserstatning. I Danmark venter vi spændt på de første data fra de afdelinger, hvor man kan sammenligne relevante data før og efter påbegyndelse af probiotikabehandling. Der går dog flere år, før et tilstrækkeligt stort patientmateriale kan vise effekten på død og NEC.

### KONKLUSION

Aktuelle data viser, at probiotikabehandling er den mest lovende behandling, der længe er set inden for

neonatologien. Manipulation med forsøgsdata og bias kan ikke udelukkes, men det sidste er forsøgt relevant begrænset. Det er svært ikke at anbefale behandling af for tidligt fødte børn med en eller anden form for probiotika med den aktuelle evidens, og det er et etisk dilemma at randomisere til probiotika versus placebo i aktuelle kliniske forsøg.

Hvis nuværende forsøg bekræfter tidligere data, må jagten gå på, hvilket probiotikaregime der er det optimale med hensyn til sammensætning, dosis og varighed.

**KORRESPONDANCE:** Jesper Brok, BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 200 København Ø. E-mail: jesperb5@hotmail.com

**ANTAGET:** 7. september 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 24. oktober 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

- AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3: CD005496.
- Deshpande G, Rao S, Patole S et al. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:921-30.
- <http://laegehaandbogen.dk/default.aspx?menu=3104&submenu=3349&document=11577> (26. sept 2011).
- [http://www.si-folkesundhed.dk/Ugens%20tal%20for%20folkesundhed/Ugens%20tal/05\\_2008.aspx](http://www.si-folkesundhed.dk/Ugens%20tal%20for%20folkesundhed/Ugens%20tal/05_2008.aspx) (26. sept 2011).
- Soll R, Özek E. Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1997;4: CD000511.
- Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
- Kamper J, Jørgensen NF, Jonsbo F et al. The Danish national study in infants with extremely low gestational age and birthweight (the ETFOL study): respiratory morbidity and outcome. *Acta Paediatr* 2004;93:225-32.
- Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364:255-64.
- Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008;32:70-82.
- Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Trivedi A et al. Probiotics reduce all-cause mortality and necrotizing enterocolitis: it is time to change practice. *Pediatrics* 2010;125:1068-70.
- Soll RF. Probiotics: are we ready for routine use? *Pediatrics* 2010;125:1071-2.
- Gøtzsche PC. Why we need a broad perspective on meta-analysis. *BMJ* 2000;321:585-6.
- Thompson C, McCarter YS, Krause PJ et al. *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a neonate. *J Perinatol* 2001;21:258-60.
- Altman D, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003;326:219.
- Satoh Y, Shinohara K, Umezaki H. *Bifidobacterium* prevents necrotizing enterocolitis and infection in preterm infants. *Int J Probiotics Prebiotics* 2007;2:149-54.
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91.
- Tarnow-Mordi W, Wilkinson D, Trivedi A et al. Probiotics substantially reduces all-cause mortality and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:694-5.
- <http://www.rh-vejledninger.dk/C1256FF60028FE3A/DoSearch?OpenForm&q=probiotika> (26. sept 2011).
- Yusuf S, Falther M. Magnesium in acute myocardial infarction. *BMJ* 1995;310:751-2.
- Tarnow-Mordi WO, Isaacs D, Trivedi A et al. Probiotics and mortality in preterm infants: towards an international strategy for collaborative research. *BMJ* 2011 (i trykken).



### FAKTABOKS

Nekrotiserende enterokolitis (NEC) er en frygtet komplikation hos for tidligt fødte børn.

Fraset modermælk er der ingen kendte forebyggende interventioner mod NEC.

Nye metaanalyser har vist, at profylaktisk probiotika reducerer både NEC og dødelighed markant.

Trods evidensen bruger man kun probiotika på få danske og udenlandske afdelinger.

Det er et etisk dilemma at randomisere til probiotika vs. placebo i aktuelle kliniske forsøg.