

# Probiotika under neonatalperioden

## Nationella riktlinjer utarbetade av Svenska Neonatalföreningen

Thomas Abrahamsson<sup>1</sup>, Barbro Diderholm<sup>2</sup>, Anders Elfvin<sup>3</sup>, Eva Engström<sup>3</sup>, Staffan Polberger<sup>4</sup>, Ingrid Pupp<sup>4</sup>, Lennart Stigson<sup>3</sup>, Dirk Wackernagel<sup>5</sup>, Mireille Vanpée<sup>5</sup> Magnus Domellöf<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Barn- och ungdomssjukhuset, Universitetssjukhuset i Linköping.

<sup>2</sup>Neonatalsektionen, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala

<sup>3</sup>Neonatalverksamheten, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg.

<sup>4</sup>Neonatalverksamheten, Skånes Universitetssjukhus, Malmö/Lund

<sup>5</sup>Neonatalverksamheten, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

<sup>6</sup>Inst för Klinisk Vetenskap, Pediatrik, Umeå Universitet/Barn- och Ungdomscentrum Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

## Innehållsförteckning

1. Rekommendation
2. Sammanfattning
3. Potentiella bakomliggande verkningsmekanismer av probiotika
4. Kliniska studier med probiotika under neonatalperioden
5. Reglering och kontroll av kvaliteten av probiotiska preparat
6. Åtgärder före en eventuell introduktion på avdelningen
7. Konklusion
8. Referenser
9. Jävsdeklaration

### 1. Rekommendation

I nuläget rekommenderar inte Svenska Neonatalföreningen tillskott av probiotika i neonatalsjukvården. Skälet till detta är att det för närvarande inte finns någon tillgänglig probiotikaprodukt i Sverige med tillräckligt bevisad effekt och säkerhet.

### 2. Sammanfattning

Probiotika definieras som levande bakterier som främjar hälsa vid intag [1]. Hittills är det främst *Lactobacillus*- och *Bifidobacterium*-arter som har använts, men i framtiden kan även andra arter komma att identifieras som effektiva. Meta-analyser på den preventiva effekten av probiotika på nekrotiserande enterokolit (NEC), mortalitet och tid till full enteral tillmatning har varit mycket lovande [2]. På grund av den stora heterogeniteten och den bristfälliga kvaliteten av de ingående studierna har dock evidensen inte ansetts tillräckligt hög för att rekommendera specifika probiotiska preparat inom neonatalvården [3]. Nyligen publicerades dock en mycket välgjord dubbel-blind placebo-kontrollerad studie (ProPrem) med adekvat power som visade på en tydlig effekt på NEC, men inte mortalitet och sepsis, på barn med födelsevikt på 1000-1500 g [4]. Ännu finns dock inget stöd för att probiotika har effekt på extremt för tidigt födda barn med en födelsevikt <1000 g [2, 4].

Eftersom regleringen av probiotiska produkter såväl nationellt och internationellt fortfarande är oklar kan vi i detta dokument tyvärr inte rekommendera några specifika probiotiska produkter. Syftet med dokumentet är att ge en kort genomgång av kunskapsläget till dags dato och rekommendera de åtgärder som bör vidtas innan probiotiska preparat kan börja användas på en neonatalenhet.

### 3. Potentiella bakomliggande verkningsmekanismer av probiotika

Potentiella verkningsmekanismer, genom vilka probiotika skulle kunna förebygga sepsis och NEC, är förbättrad tarmbarriär [5-7], ökad produktion av IgA [8, 9], kompetitiv exklusion av potentiella

patogena bakterier och svamp [10-12], produktion av antimikrobiella peptider [13], uppreglering av immunsvaret mot patogena mikrober [14, 15] samt induktion av ett anti-inflammatoriskt immunsvaret mot tarmbakterier och födoämnen [16-18]. Probiotika har också visats öka motiliteten i mag-tarmkanalen hos för tidigt födda barn [12, 19] och öka nedbrytningen av födoämnesproteiner [20]. Detta stöds av djurstudier som visat att probiotika påverkar det enteriska nervsystemet [21, 22] och ökar tarmmotiliteten [23].

#### 4. Kliniska studier med probiotika under neonatalperioden

Det finns flera studier som testat om kosttillskott med probiotika kan minska incidensen av sepsis, NEC och mortalitet och öka mattoleransen hos prematura barn med födelsevikt <1500 g. Meta-analyser på den preventiva effekten av probiotika på NEC (stadium 2-3), mortalitet, och tid till full tillmatning har varit mycket lovande [2]. Incidensen av NEC minskade från 5,7 % i placebogruppen till 2,5 % i probiotikagruppen (Risk Ratio (RR) 0,43; 95 % CI 0,33-0,56), och mortaliteten från 7,0 % till 4,6 % (RR 0,65; 95 % CI 0,52-0,87) i den senaste meta-analysen [2]. Den visade även på en signifikant minskning av tiden till full enteral tillmatning (genomsnittlig minskning -1,3 dagar; CI 95 % -1,48, -1,2), vilket speglar mag-tarmkanalens motorik och förmåga att bryta ner födoämnen. Effekten på odlingsverifierad sepsis var inte signifikant, även om enskilda studier visat på en signifikant minskning även av sepsis [24]. På grund av den stora heterogeniteten och den bristfälliga kvaliteten av majoriteten av de ingående studierna, har dock evidensen hittills inte ansetts tillräcklig hög för att rekommendera specifika probiotiska preparat [3]. Exempelvis har endast ett fåtal av studierna haft en dubbel-blind design.

Nyligen publicerades dock en mycket välgjord dubbel-blind placebo-kontrollerad studie (ProPrem) med adekvat power (n=1099) som visade på en tydlig effekt på NEC och tid till full enteral tillmatning, men inte mortalitet och sepsis, på barn med födelsevikt <1500 g [4]. Barnen fick studieprodukten dagligen från levnadsdygn 1-3 till barnet skrevs hem från neonatalavdelningen. Uppehåll gjordes om barnet inte fick enteral tillmatning. ProPrem-studien var den första att upprepa en tidigare studie med exakt samma kombination av bakteriestammar (*Bifidobacterium infantis* DSM 96579, *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* DSM 15954, *Streptococcus thermophilus* DSM 15957; totalt  $1 \times 10^9$  bakterier/dag). Detta är viktigt, eftersom effekten av probiotika är stamspecifik. Det visade inte minst resultaten av nästa stora välgjorda dubbel-blind placebo-kontrollerade studie (PiPS-studien, n=1310), som testade en annan probiotikastam (*Bifidobacterium breve* BBG-01) till barn födda före 31+0 veckor och var helt negativ (abstract 1381, EAPS, Barcelona, 2014). Incidensen av NEC var 9,4 % i probiotikagruppen och 10,0 % i placebogruppen, och det var inte heller någon skillnad i incidensen av sepsis eller mortalitet. Det är således avgörande vilken probiotisk stam eller kombination av stammar som används.

Även om resultaten i ProPrem-studien innebär att det nu finns evidens för att den kombinationen som testades i den studien har en preventiv effekt på NEC på subgruppen prematura barn med födelsevikt >1000 g, så finns det ännu ingen studie som stöder användningen hos extremt för tidigt födda barn med födelsevikt <1000 g [2, 25]. Den subanalys som gjordes i ProPrem-studien på barn med födelsevikt <1000 g var nämligen negativ [4], d.v.s. det fanns ingen signifikant skillnad i incidensen av NEC, sepsis eller mortalitet. Patogenesen bakom NEC är multifaktoriell [26]. Det är möjligt att faktorer som probiotikabehandling inte har någon effekt på dominerar hos barn med födelsevikt <1000 g (sepsis, cirkulationsstörning etc.). En annan orsak kan vara att den utbredda och långvariga antibiotikabehandlingen hos extremt för tidigt födda barn riskerar att minska kolonisationen av de givna bakterierna. Det kan även vara så att immunförsvaret, tarmmotiliteten och tarmbarriärfunktionen hos dessa barn är så omogna att de bakteriella stammar som användes i ProPrem-studien inte har tillräcklig effekt på utvecklingen av NEC. I så fall kan andra bakteriella stammar ha bättre effekt. Det krävs ytterligare studier innan det finns tillräcklig evidens för att rekommendera probiotika till barn med födelsevikt < 1000 g [25].

Att behandla barn som fötts efter gestationsvecka >32+0 för att förebygga NEC är troligen inte effektivt, eftersom incidensen av NEC avtar snabbt för barn födda senare än denna vecka. Under 5-årsperioden 2009-2013 var incidensen av NEC i Sverige 1,3 % för barn födda i gestationsvecka 30, 0,3 % i vecka 32 och 0,1 % i vecka 34 enligt Svenskt Neonatalt Kvalitetsregister (SNQ).

Studier på måttligt prematura och fullgångna spädbarn under neonatalperioden har i stället främst testat probiotikas effekt på koliksymptom och andra mag-tarmsymptom såsom spottningar [19]. Tyvärr finns det dock bara enstaka välgjorda studier även på dessa barn, och de måste upprepas innan det finns tillräcklig evidens att använda probiotika i denna patientgrupp under neonatalperioden.

För perioden efter neonatalperioden finns det flera studier på barn med spädbarnskolik. Tre dubbel-blind-placebo-kontrollerade studier har visat på signifikant reduktion av skriketid med *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) hos spädbarn med kolik som exklusivt ammas [27-29], medan *Lactobacillus reuteri* inte hade någon effekt på kolik i annan studie, där en del av spädbarnen fick bröstmjölk ersättning [30].

Det finns endast några få uppföljningsstudier av barn som behandlats under neonatalperioden, och de har vare sig visat några biverkningar eller signifikanta positiva effekter upp till två [31] respektive tre års ålder [32].

Säkerheten är en mycket viktig aspekt inför en eventuell generell introduktion av probiotika. Det gäller särskilt den mest sårbara patientgruppen med födelsevikt <1000 g. Inga allvarliga biverkningar har rapporterats i några av de kliniska prövningar som redovisats ovan med ett viktigt undantag. I en av de större kliniska prövningar som visade effekt på NEC, hade subgruppen av barn med födelsevikt <750 g en högre incidens av sepsis i probiotika- än i placebogruppen [33]. En annat känt exempel på att probiotika kan ha allvarliga biverkningar hos svårt sjuka patienter är den dubbel-blind placebo-kontrollerade PROPATRIA studien i Nederländerna som testade effekten av probiotika på vuxna patienter med svårt akut pankreatit, och i vilken mortaliteten var signifikant högre i probiotika- än placebogruppen. Det finns alltså skäl till vänta med att börja med behandling till våra mest sårbara barn, d.v.s. de med födelsevikt < 1000 g, tills det finns studier som visat på signifikant effekt utan allvarliga biverkningar i denna patientgrupp.

Sepsis med bifidobakterier och laktobaciller förekommer men är mycket ovanligt [34]. Inget barn har rapporterats ha någon blododling positiv för den bakterie som de behandlades med i de kliniska prövningar som ingår i den senaste meta-analysen [2]. Ofta har dock inte en adekvat mikrobiell metod använts för att säkert detektera de bakterier som getts i dessa studier. Det finns enstaka fallrapporter som beskriver sepsis av den givna probiotiska bakterien, både hos barn med födelsevikt <1000 g [35] och barn med kort tarm-syndrom [36]. Det har även funnits en oro att probiotika ska bidra till att gener med antibiotikaresistens sprids på neonatalenheter. Nyligen rapporterades en ökning av Vancomycin-resistenta enterokocker (VRE) hos barn som fått en kombination av probiotiska bakterier, prebiotika och laktoferrin i en placebo-kontrollerad klinisk prövning på barn födda före graviditetsvecka 32 [37]. Det är alltså viktigt att ha ett tätt samarbete med sitt mikrobiologiska laboratorium vid en introduktion av probiotika på neonatalenheten.

## 5. Reglering och kontroll av kvaliteten av probiotiska preparat

Med läkemedel avses i läkemedelslagen (1992:859) varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att de har egenskaper att förebygga eller behandla sjukdom hos människor eller djur. Trots att probiotiska preparat redan nu används i Sverige och andra länder för behandling av sjukdomstillstånd (ex. spädbarnskolik) [28] är ingen produkt registrerad som läkemedel inom neonatalvården. Istället används probiotika som kosttillskott eller livsmedel för

medicinska ändamål, vilket regleras av livsmedelverket (LIVSFS 2000:15). Det är olyckligt, eftersom probiotiska produkter i och med detta riskerar att ha en mycket lägre kvalitet än läkemedel.

Den del i läkemedelsutveckling som handlar om kvaliteten i produktionsprocessen benämns Chemistry, Manufacturing and Control (CMC). Det är viktigt att produktens stabilitet/hållbarhet, blandbarhet och kvalitet vidmakthålls även vid produktion av stora kvantiteter. Här har det funnits stora brister i produktionen av probiotika. Brukaren kan inte säkert veta att dos och bakteriestam stämmer, inte heller att produkten inte är kontaminerad av andra mikrober och restprodukter från produktionsprocessen. Det probiotiska preparat som användes i den stora ProPrem-studien [4] drogs tillbaka av företaget Solgar Inc. (NJ, USA) 2014 efter att ett prematurfött barn avlidit av svampsepsis orsakad av *Rhizopus oryzae*, som hade kontaminerat produkten <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm423219.htm>.

Förhoppningsvis kommer probiotika att regleras bättre inom en snar framtid. Det bästa vore att företag ansöker om att få probiotiska preparat registrerade som läkemedel.

## 6. Åtgärder före en eventuell introduktion på avdelningen

Om en probiotikaprodukt med tillräcklig evidens och fullgod kvalitet (renhet, rätt stammar, hållbarhet etc.) till slut tillhandahålls i Sverige måste fortfarande flera viktiga åtgärder vidtas inför introduktionen på en neonatalenhet. Detta skall gärna göras tillsammans med kliniska mikrobiologer och farmakologer. Det är viktigt att det mikrobiologiska rutinlaboratoriet verifierar att de kan fånga de givna bakterierna i blod- och sårodlingar. Ofta tas laktobaciller som växer ut på odlingsplattor som kontamination eftersom de anses vara apatogena. Om någon av dessa bakterier växer ut på odlingsplattor behövs oftast en PCR-metod för att verifiera att det är den givna bakteriestammen.

Det är också av yttersta vikt att följa upp kliniska resultat och eventuella biverkningar efter att probiotika introducerats. Det är inte säkert att ett probiotika preparat som haft en effekt i ett land och ett specifikt centrum har lika god effekt i ett annat centrum med en annan patientmix, bakterieflora, antibiotikaanvändning etc. Kvaliteten av ett probiotikapreparat kan även försämrats efter att den ursprungliga studien gjordes. Kliniska prövningar är också för små för att identifiera ovanliga biverkningar [25]. För att möjliggöra en uppföljning av en eventuell framtida introduktion av probiotika vid svenska neonatalavdelningar har SNQ fr.o.m. 2015 infört variabler rörande probiotika-användning under neonatalperioden. Det är mycket viktigt att dessa fylls i.

## 7. Konklusion

Det finns evidens att den kombination av probiotiska stammar (*Bifidobacterium infantis* DSM 96579, *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* DSM 15954, *Streptococcus thermophilus* DSM 15957) i totala dosen av  $1 \times 10^9$  bakterier/dag som testades i ProPrem-studien har effekt på NEC på barn med födelsevikt >1000 g. Tyvärr finns det i dagsläget inte någon produkt i Sverige med dessa bakteriestammar med säkerställd fullgod kvalitet. Arbetsgruppen kan därför inte rekommendera en specifik probiotisk produkt för närvarande. Förhoppningsvis kommer industrin inom en snar framtid att ta fram probiotiska produkter som håller tillräckligt hög kvalitet. Reglering och kontroll av probiotiska preparat som skall användas i sjukvården måste också utvecklas. Vid en eventuell introduktion av probiotika på en neonatalavdelning är det viktigt att det mikrobiologiska rutinlaboratoriet kan fånga de givna bakterierna i blod- och sårodlingar. Det är också mycket viktigt att följa upp kliniska resultat och eventuella biverkningar efter introduktionen via kvalitetsregistret SNQ. Svenska Neonatalföreningen kommer att fortsätta att bevaka området och uppdatera detta vårdprogram så snart nya data kommer fram som är av betydelse för ovanstående rekommendationer.

## 8. Referenser

1. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. World Health Organization, London Ontario, Canada 2002.
2. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database* 2014;4:CD005496.
3. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, Moreno LA, Pohlandt F, Puntis J, Shamir R, Stadtmuller U, Szajewska H, Turck D, van Goudoever JB. 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;31:6-15.
4. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirotta M, Morley CJ, Garland SM. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;132:1055-62.
5. Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, Doyle J, Jewell L, De Simone C. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001;121:580-91.
6. Mangell P, Nejdfors P, Wang M, Ahrné S, Weström B, Thorlacius H, Jeppsson B. *Lactobacillus plantarum* 299v inhibits *Escherichia coli*-induced intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 2002;47:511-6.
7. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004;145:612-6.
8. Viljanen M, Kuitinen M, Haahtela S, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:65-71.
9. Mao Y, Yu JL, Ljungh Å, Molin G, Jeppsson B. Intestinal immune response to oral administration of *Lactobacillus reuteri* R2LC, *Lactobacillus plantarum* DSM 9843, pectin and oatbase on Methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Microbial Ecol Health Dis* 1996;9:261-70.
10. Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, Möller PL, Michaelsen KF, Paerregaard A, Sandström B, Tvede M, Jakobsen M. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:4949-56.
11. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, Latino MA, Gomirato G. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies rhamnosus prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis* 2006;42:1735-42.
12. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, Betta P. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol* 2011;31:63-69.
13. Chung TC, Axelsson L, Lindgren SE, Dobrogosz WJ. In vitro studies on reuterin synthesis by *Lactobacillus reuteri*. *Microbial Ecol Health Dis* 1989;2:137-44.
14. Kukkonen K, Nieminen T, Poussa T, Savilahti E, Kuitunen M. Effect of probiotics on vaccine antibody responses in infancy-a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:416-21.

15. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003048.
16. Kwon HK, Lee CG, So JS, Chae CS, Hwang JS, Sahoo A, Nam JH, Rhee JH, Hwang KC, Im SH. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:2159-64.
17. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, Akira S, Takeda K, Lee J, Takabayashi K, Raz E. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004;126:520-8.
18. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, Ahrens B, Groneberg DA, Wahn U, Hamelmann E. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007;37:498-505.
19. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr* 2008;152:801-6.
20. Sutas Y, Soppi E, Korhonen H, Syvaaja EL, Saxelin M, Rokka T, Isolauri E. Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine caseins hydrolyzed with *Lactobacillus casei* GG-derived enzymes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:216-24.
21. Kunze WA, Mao YK, Wang B, Huizinga JD, Ma X, Forsythe P, Bienenstock J. *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med.* 2009;13:2261-70.
22. Ma X, Mao YK, Wang B, Huizinga JD, Bienenstock J, Kunze W. *Lactobacillus reuteri* ingestion prevents hyperexcitability of colonic DRG neurons induced by noxious stimuli. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:G868-75.
23. Verdu EF, Bercik P, Collins SM. Effect of probiotics on gastrointestinal function: evidence from animal models. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2:31-5.
24. Oncel MY, Sari FN, Arayici S, Guzoglu N, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, Dilmen U. *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*2014;99:F110-5.
25. Abrahamsson TR, Rautava S, Moore AM, Neu J, Sherman PM. The time for a confirmative necrotizing enterocolitis probiotics prevention trial in the extremely low birth weight infant in North America is now! *J Pediatr* 2014;165:389-94.
26. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364:255-64.
27. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, Roos S, Matteuzzi D. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126:e526-33.
28. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013;162:257-62.
29. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, Koren G. Probiotics for infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr* 2015;166:74-8e1.
30. Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, Heine RG, Stock A, Barr RG, Wake M. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* 2014;348:g2107.

31. Sari FN, Eras Z, Dizdar EA, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Do oral probiotics affect growth and neurodevelopmental outcomes in very low-birth-weight preterm infants? *Am J Perinatol* 2012;29:579-86.
32. Chou IC, Kuo HT, Chang JS, Wu SF, Chiu HY, Su BH, Lin HC. Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in preterm very low birth weight infants. *J Pediatr* 2010;156:393-6.
33. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, Tsao LY, Chen CH, Su BH. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:693-700.
34. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, Jarvinen A. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004;38:62-9.
35. 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:F217-8.
36. de Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Inf Dis J* 2005;24:278-80.
37. Topcuoglu S, Gursoy T, Ovali F, Serce O, Karatekin G. A new risk factor for neonatal vancomycin resistant Enterococcus colonisation: bacterial probiotics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014:1-10.

## 9. Jävsdeklaration

Thomas Abrahamsson har fått föreläsarvode och medel till en forskningsstudie av Biogaia AB. Magnus Domellöf har fått föreläsarvode från Semper, Nestlé, Nutricia, Mead Johnson och Baxter samt medel till forskningsstudie av Semper, Nestlé och Baxter. Staffan Polberger är delägare i Neosupport AB som tillverkar mjukvara i form av kalkylprogram för bl.a. Nestlé och Baxter. Dessutom finansierar och tillhandahåller Nestlé en handbok i prematuruppfödning som Staffan Polberger skrivit. Mireille Vanpée har fått konsultarvode från Baxter. Barbro Diderholm, Ingrid Pupp, Anders Elfvin, Dirk Wackernagel, Eva Engström, Lennart Stigson har inget potentiellt jäv att uppge.