

Redaktion

D. Reinhardt, München
 S. Wirth, Wuppertal

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) · Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) · Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP)

Empfehlungen zu Prä- und Probiotika in Säuglingsanfangsnahrungen

Information**Entstehungsprozess**

Das Konsensuspapier ist durch Literatursuche und Bewertung durch die sachverständigen Ernährungskommissionen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) und der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) entstanden. Auftraggeber sind die genannten Gesellschaften. Eine Weiterentwicklung der Expertenempfehlung zur Leitlinie ist nicht vorgesehen.

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

H.J. Böhles, C. Fusch, O. Genzel-Boroviczény, J. Henker, M. Kersting, B. Koletzko (Vorsitzender), M.J. Lentze, R.G. Maaser, W. Mihatsch, H. Przyrembel, M. Wabitsch

Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

J. Deutsch, N. Haiden, A. Hauer, B. Pietschnig, A. Pollak, I. Rock, S. Scholl-Bürgi, D. Skladal, W. Sperl, K. Widhalm, K. Zwiauer (Vorsitzender)

Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie

P. Baehler, O. Baenziger, D. Belli, C. Braegger (Vorsitzender), G. Déléze, R. Furlano, J. Laimbacher, J. Spalinger, P. Studer

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. Koletzko
 Dr. von Haunersches Kinderspital
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Lindwurmstraße 4
 80337 München
 office.koletzko@med.uni-muenchen.de

Seit einiger Zeit werden Säuglingsnahrungen mit unterschiedlichen Prä- und Probiotika angereichert. Als Präbiotika bezeichnet man unverdauliche Nahrungsbestandteile, meist komplexe Kohlenhydrate, die selektiv Wachstum und Aktivität bestimmter Mikroorganismen vorwiegend im Dickdarm fördern und dadurch gesundheitsfördernde Effekte erzielen [17]. Unter Probiotika versteht man lebende, nicht pathogene Mikroorganismen, die den Intestinaltrakt kolonisieren und gesundheitsfördernde Effekte erzielen [37].

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien über Prä- und Probiotika in Säuglingsnahrungen veröffentlicht. In vielen davon konnte durch die Anreicherung die Zahl an Laktobazillen oder Bifidobakterien im Stuhl nichtgestillter Säuglinge erhöht werden. Gestillte Kinder tendieren im Vergleich zu flaschenernährten Kindern zu höheren Zahlen an Bifidobakterien im Stuhl und zu einem niedrigen pH-Wert desselben. Bifidobakterien, Laktobazillen und niedriger Stuhl-pH-Wert hemmen möglicherweise das Wachstum pathogener Keime und deren Adhäsion an der Darmschleimhaut, und kommensale Bakterien scheinen immunmodulatorische Effekte auszuüben. Die Ergebnisse der Anreicherung von Säuglingsnahrungen mit Prä- oder Probiotika z. B. hinsichtlich Wachstum, Darmflora, und Prävention einer Diarrhøe [5, 13, 44, 45, 46] sind ermutigend. Allerdings sind Studien an großen Kol-

lektiven von Neugeborenen zur Sicherheit und Effektivität von Prä- und Probiotika in Anfangsnahrungen auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur in begrenztem Maß verfügbar. Somit wird die Anreicherung von Anfangsnahrungen nach wie vor kritisch diskutiert, insbesondere weil der mögliche Nutzen bislang nicht zweifelsfrei belegt ist.

Die Ernährungskommission der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) hat im Jahr 2004 keine positive Empfehlung für eine Anreicherung von Säuglingsanfangsnahrungen mit Prä- oder Probiotika abgegeben [1, 3]. Die Datenlage bezüglich der Sicherheit der Anwendung von Probiotika für Neu- und Frühgeborene, Säuglinge mit unreifem Immunsystem und immunsupprimierte Kinder sowie Säuglinge mit Herzfehlern wurde als nicht befriedigend eingestuft. Hinsichtlich der Verwendung probiotisch angereicherter Folgenahrungen bei größeren Kindern ab dem Alter von 5 Monaten wurden keine generellen Bedenken erhoben [1].

Präbiotika

Bei der Anreicherung von Säuglingsnahrungen mit präbiotischen Oligosacchariden, die sich in der Zusammensetzung deutlich von den Oligosacchariden der Muttermilch unterscheiden, wurden in den vorliegenden Studien keine nachtei-

ligen Nebenwirkungen festgestellt. Allerdings wurde der Nachweis für positive Effekte bisher auch noch nicht mit befriedigender Evidenzstärke erbracht. Gegenwärtig gibt es auf dem Markt Säuglingsnahrungen, die nur mit einer systematisch an Früh- und Neugeborenen untersuchten Präparation angereichert sind (GOS/FOS, eine Mischung aus kurzkettigen Galaktooligosacchariden und langkettigen Fruktooligosacchariden), wobei die Anzahl der in kontrolliert randomisierten Studien eingeschlossenen Kinder gering ist [9, 23, 24, 30, 32, 31]. In diesen Arbeiten wurde gezeigt, dass durch Supplementierung von Formelnahrung mit GOS/FOS dosisabhängig der Stuhl hinsichtlich Konsistenz, Gesamtzahl an Bifidobakterien, pH und des Verteilungsmusters an kurzkettigen Fettsäuren dem Stuhl von muttermilchernährten Kindern ähnlicher wird. Nachteilige Effekte, wie häufiger flüssiger Stuhl oder mangelndes Gedeihen, wurden nicht berichtet.

Bis jetzt liegt nur eine einzige publizierte, kontrollierte randomisierte doppelblinde Studie mit GOS/FOS in Säuglingsanfangsnahrung und klinisch relevantem primärem Zielkriterium vor [32]. In ihr wurde berichtet, dass bei mit einer Hydrolysatnahrung ernährten Neugeborenen mit atopischer Familienanamnese das Zusetzen von GOS/FOS zur Nahrung die Inzidenz eines Säuglingsekzems bis zum Alter von 6 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne GOS/FOS reduziert. Allerdings bestehen Fragen zur Methodik dieser Studie und zu der sehr hohen berichteten Häufigkeit eines Säuglingsekzems in der Kontrollgruppe ohne GOS/FOS. Eine sekundäre Analyse der nach dem Alter von 6 Monaten entblindeten Gruppen aus dieser Studie ergab eine mögliche Reduktion der Summe aller Infektionen, wobei die Häufigkeiten aller einzelnen Infektionen nicht unterschiedlich waren [4]. Sollten sich entsprechende klinisch relevante Effekte in methodisch einwandfreien Studien an größeren Kollektiven und über eine längere Beobachtungsdauer bestätigen, könnte sich hier eine klinische Begründung ergeben, Säuglingsanfangsnahrungen für Kinder mit allergischer Familienanamnese mit Präbiotika anzureichern.

Probiotika

Nicht nur zum möglichen Nutzen, sondern auch zur Sicherheit des Zusatzes von unterschiedlichen probiotischen, Milchsäurebildenden Bakterien zu Säuglingsanfangsnahrungen liegen bisher nur begrenzte Daten vor. Bei Erwachsenen und bei Kindern wurden nach der Gabe von Laktobazillen in einzelnen Fällen Bakteriämien und Infektionen beobachtet, in der Regel bei Menschen mit vorbestehenden disponierenden Erkrankungen wie Abwehrschwäche, Herzfehler, Kurzdarmsyndrom und liegendem zentralvenösem Katheter [7, 10, 11, 12, 14, 15, 25, 26, 27, 38, 39, 40, 43]. Die dramatisch erhöhte Sterblichkeit im Probiotikaarm einer kürzlich publizierten holländischen Pankreatitisstudie, die im deutlichen Gegensatz zu den sehr positiven Effekten kleinerer Vorstudien steht, zeigt, wie dringend notwendig gut durchgeführte große randomisierte Studien sind, bevor die Sicherheit eines Probiotikums beurteilt werden kann [8, 41, 42]. Erreger mit vorhandenen Antibiotikaresistenzgenen, die auf andere Stämme übertragbar sein könnten [22, 29], sollten bei Säuglingen so lange nicht eingesetzt werden, als mögliche Risiken nicht sicher ausgeschlossen werden können. Die möglichen längerfristigen Effekte einer postnatalen Probiotikakolonisation im späteren Alter können bisher noch nicht eingeschätzt werden.

Bei Frühgeborenen weisen randomisierte kontrollierte doppelblinde Studien auf einen protektiven Effekt unterschiedlicher Probiotika unter sehr unterschiedlichen Anwendungsbedingungen hinsichtlich des Auftretens einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEK) und der damit verbundenen Mortalität hin [1, 6, 16, 27]. Ein signifikantes Studienergebnis wurde jedoch nur in Studien mit lokal ungewöhnlich hoher NEK-Inzidenz oder -Sterblichkeit erzielt. Dagegen wurde die Inzidenz nosokomialer Infektionen durch Probiotika nicht gesenkt. Es ist bisher ungeklärt, welche probiotischen Stämme in welcher Dosis und mit welcher Anwendungsdauer protektiv sind, ob die Wirkung von anderen Faktoren wie der Fütterungspraxis abhängen und ob nachteilige Wirkungen wie probiotikainduzierte Infektionen auftreten, für die intensivbehandelte Frühgeborene als Hochrisikogruppe anzusehen sind

[10]. Deshalb kann zu einer routinemäßigen Anwendung von Probiotika außerhalb von Studien bei Frühgeborenen derzeit nicht geraten werden. Momentan bestehen Bemühungen, randomisierte multizentrische Studien zur NEK-Prävention bei sehr kleinen Frühgeborenen mit adäquater Fallzahl (mindestens 500 Kinder/Gruppe) durchzuführen.

Bei Neugeborenen mit familiärer Allergiebelastung berichtete eine finnische Arbeitsgruppe über eine bis zum Alter von 4 Jahren um mehr als 40% reduzierte Inzidenz der atopischen Dermatitis durch prä- und postnatale Gabe von *Lactobacillus rhamnosus* spp. GG [20, 21]. Dagegen fand eine deutsche Arbeitsgruppe bei vergleichbarem Studiendesign und geringerer berichteter *Lactobacillus*-GG-Dosis keinen Nutzen, sondern nachteilige Effekte hinsichtlich des Auftretens einer obstruktiven Bronchitis [19]. Die Schlussfolgerungen einer kürzlich erschienenen systematischen Übersichtsarbeit zur Atopieprävention mit Probiotika bei Neugeborenen [33] sind kritisch zu bewerten, da hier nicht berücksichtigt wurde, ob ein klinischer Endpunkt primäres oder sekundäres Zielkriterium war und ob eine Fallzahlanalyse durchgeführt wurde. Auch wurde die Mehrfachpublikation identischer Probanden nicht berücksichtigt. So sind z. B. die Kinder der von Rautava et al. [34] 2002 veröffentlichten Arbeit Teilgruppe weiterer Veröffentlichungen [20, 21] und dürfen somit in Metaanalysen nicht doppelt erscheinen. Die in der Übersichtsarbeit zusammengefassten Studien deuten auf einen protektiven Effekt bei prä- und postnatalen Kontakten mit *Lactobacillus rhamnosus* spp. GG auf eine Säuglingsdermatitis hin, während andere atopische Erkrankungen oder Nahrungsmittelallergien nicht positiv beeinflusst wurden [19, 20, 35].

Bestimmte Probiotika können die klinische Symptomatik bei viralen Gastroenteritiden etwa um knapp 1 Tag verkürzen, aber es ist unklar, ob durch eine Anreicherung von Säuglingsanfangsnahrungen mit Probiotika eine wirksame Prävention erreicht werden kann [44].

Hinsichtlich der Verwendung von mit Probiotika angereicherten Folgenahrungen bei älteren Säuglingen ab dem 5. Lebensmonat bestehen keine generellen

Bedenken [1]. Eine mögliche Begründung für ihre Verwendung könnte eine berichtete geringe Reduktion von Durchfallhäufigkeit und antibiotischen Behandlungen bei Kindern in Kindertagesstätten darstellen [18, 36, 46].

Anreicherung von Säuglingsnahrungen

Bisher war es möglich, bei Säuglingsnahrungen zwischen Produkten ohne Prä- bzw. Probiotika und angereicherten Produkten zu wählen. Seit kurzem sind in einigen europäischen Ländern nahezu alle Standardsäuglingsanfangsnahrungen entweder mit Prä- oder mit Probiotika angereichert. Diese Entwicklung wird von den Ernährungskommissionen angesichts der vorhandenen Datenlage kritisch beurteilt. Die generelle Anreicherung der Säuglingsanfangsnahrungen mit Prä- oder Probiotika setzt aus Sicht der Ernährungskommission den Nachweis eines klar belegten klinischen Vorteils voraus.

Fazit für die Praxis

Bei gesunden Säuglingen ist ein klinisch relevanter Vorteil von mit Prä- oder Probiotika angereicherten Säuglingsanfangsnahrungen gegenüber nicht angereicherten Säuglingsanfangsnahrungen bisher nicht zweifelsfrei belegt. Ist Muttermilch nicht oder nicht ausreichend verfügbar, sollen herzkrankte Säuglinge, Säuglinge mit geschwächtem Immunsystem sowie alle immunsupprimierten Säuglinge und Kinder aufgrund der derzeit in diesen Risikosituationen nicht eindeutig belegten Sicherheit nicht mit einer probiotisch angereicherten Säuglingsnahrung ernährt werden. Ist Muttermilch nicht oder nicht ausreichend verfügbar, sollen Frühgeborene mit einer Frühgeborenenahrung ernährt werden, die keine Probiotika enthält. Die Ernährungskommissionen sprechen sich für die Durchführung wissenschaftlich hochwertiger, kontrollierter randomisierter Studien an großen Probandenkollektiven zur Sicherheit und Wirkung von Prä- und Probiotika in Säuglingsanfangs- und Frühgeborenenahrungen aus, die soweit möglich auch potenzielle Langzeiteffekte untersuchen sollten.

Zusammenfassung · Abstract

Monatsschr Kinderheilkd 2009 · 157:267–270 DOI 10.1007/s00112-008-1942-1

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) · Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) · Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP)

Empfehlungen zu Prä- und Probiotika in Säuglingsanfangsnahrungen

Zusammenfassung

Seit einiger Zeit werden Säuglingsnahrungen mit Prä- und Probiotika angereichert. Präbiotika sind unverdauliche Nahrungsbestandteile, welche selektiv Wachstum und Aktivität bestimmter Mikroorganismen vorwiegend im Dickdarm fördern und dadurch gesundheitsfördernde Effekte erzielen sollen. Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die bei Zufuhr in angemessener Menge ebenfalls die Gesundheit fördern sollen. Bei gesunden Säuglingen ist ein klinisch relevanter Vorteil von mit Prä- oder Probiotika angereicherten Säuglingsanfangsnahrungen gegenüber nicht angereicherten Säuglingsanfangsnahrungen bisher nicht zweifelsfrei belegt. Ist Muttermilch nicht oder nicht ausreichend verfügbar, sollen herzkrankte Säuglinge, Säuglinge mit geschwächtem Immunsystem sowie alle immunsupprimierten Säuglinge und Kinder aufgrund der derzeit in diesen

Risikosituationen nicht eindeutig belegten Sicherheit nicht mit einer probiotisch angereicherten Säuglingsnahrung ernährt werden. Ist Muttermilch nicht oder nicht ausreichend verfügbar, sollen Frühgeborene mit einer Frühgeborenenahrung ernährt werden, die keine Probiotika enthält. Die Ernährungskommissionen sprechen sich für die Durchführung wissenschaftlich hochwertiger, kontrollierter randomisierter Studien an großen Probandenkollektiven zur Sicherheit und Wirkung von Prä- und Probiotika in Säuglingsanfangs- und Frühgeborenenahrungen aus, die, so weit möglich, auch potenzielle Langzeiteffekte untersuchen sollten.

Schlüsselwörter

Präbiotika · Probiotika · Säuglingsanfangsnahrung · Effektivität · Sicherheit

Recommendations on pre- and probiotics in infant formula

Abstract

For some time infant formulas have been enriched with pre- and probiotics. Prebiotics are nondigestible food components that beneficially affect host health by selectively stimulating the growth or activity of a number of bacteria in the gut. Probiotics are live microorganisms capable of benefitting human health when supplied in effective doses. In healthy infants, a clinically relevant advantage of infant formulas enriched with pre- and probiotics, as compared to non-supplemented formulas, has not yet been unequivocally demonstrated. In cases where mother's milk is unavailable or insufficient, infants with heart disease, a compromised immune system or on immunosuppressive treatment should currently not be given infant formula

with probiotics due to remaining questions on safety in these risk situations. Preterm infants who cannot receive fortified human milk should receive a preterm formula without probiotics. The Committees on Nutrition support carrying out further controlled randomised trials of high scientific standards with adequate sample sizes to further evaluate the safety and efficacy of infant formulas and preterm formulas with pre- and probiotics, which should address longer term effects as far as possible.

Keywords

Prebiotics · Probiotics · Infant formula · Efficacy · Safety

Literatur

1. Alfaleh K, Bassler D (2008) Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005496
2. Agostoni C, Axelsson I, Braegger C et al (2004) Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38:365–374
3. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O et al (2004) Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39:465–473
4. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G (2007) Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr* 137:2420–2424
5. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J et al (2005) Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Br J Nutr* 94:783–790
6. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH et al (2007) Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45:569–576
7. Berger RE (2005) *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *J Urol* 174:1843
8. Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E et al (2008) Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 371:651–659
9. Boehm G, Lidestri M, Casetta P et al (2002) Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86:F178–F181
10. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML (2006) Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 83:1256–1264, 446–447
11. Burns D, Hurst JR, Hopkins S et al (2007) Purpura fulminans associated with *Lactobacillus paracasei* liver abscess. *Anaesth Intensive Care* 35:121–123
12. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH (2005) Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24:31–40
13. Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ et al (2005) A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 39:385–389
14. Cukovic-Cavka S, Likic R, Francetic I et al (2006) *Lactobacillus acidophilus* as a cause of liver abscess in a NOD2/CARD15-positive patient with Crohn's disease. *Digestion* 73:107–110
15. De Groote MA, Frank DN, Dowell E et al (2005) *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 24:278–280
16. Deshpande G, Rao S, Patole S (2007) Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 369:1614–1620
17. Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M (1999) Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br J Nutr [Suppl 1]* 81:S1–S27
18. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A et al (2001) Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 322:1327
19. Hennemuth I, Dietschek A, Ahrens H et al (2007) Perinatale Supplementierung von *Lactobacillus* GG: Kein präventiver Effekt auf die Entwicklung einer atopischen Dermatitis im Alter von 2 Jahren in einem Hochrisikokollektiv. Jahressversammlung der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Nürnberg
20. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H et al (2001) Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 357:1076–1079
21. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T et al (2003) Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361:1869–1871
22. Kastner S, Perreten V, Bleuler H et al (2006) Antibiotic susceptibility patterns and resistance genes of starter cultures and probiotic bacteria used in food. *Syst Appl Microbiol* 29:145–155
23. Knol J, Boehm G, Lidestri M et al (2005) Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl* 94:31–33
24. Knol J, Scholtens P, Kafka C et al (2005) Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:36–42
25. Land MH, Rouser-Stevens K, Woods CR et al (2005) *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 115:178–181
26. Ledoux D, Labombardi VJ, Karter D (2006) *Lactobacillus acidophilus* bacteraemia after use of a probiotic in a patient with AIDS and Hodgkin's disease. *Int J STD AIDS* 17:280–282
27. Lin HC, Hsu CH, Chen HL et al (2008) Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 122:693–700
28. Makaryus AN, Yang R, Hahn RT, Kort S (2005) A rare case of *Lactobacillus acidophilus* presenting as mitral valve bacterial endocarditis. *Echocardiography* 22:421–425
29. Mater DD, Langella P, Corthier G, Flores MJ (2008) A probiotic *Lactobacillus* strain can acquire vancomycin resistance during digestive transit in mice. *J Mol Microbiol Biotechnol* 14:123–127
30. Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F (2006) Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr* 95:843–848
31. Moro G, Minoli I, Mosca M et al (2002) Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34:291–295
32. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B et al (2006) A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 91:814–819
33. Osborn D, Sinn J (2007) Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006475
34. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E (2002) Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 109:119–121
35. Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E (2006) Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res* 60:221–224
36. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH (2004) Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 79:261–267
37. Salminen S, Ouwehand A, Benno Y (1999) Probiotics: how should they be defined? *Trend Food Sci Technol* 10
38. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S et al (2004) *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 38:62–69
39. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S et al (2006) *Lactobacillus Lactobacillus*, species identification and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. *Clin Infect Dis* 42:e35–e44
40. Salvana EM, Frank M (2006) *Lactobacillus* endocarditis: case report and review of cases reported since 1992. *J Infect* 53:e5–e10
41. Sand J, Nordback I (2008) Probiotics in severe acute pancreatitis. *Lancet* 371:634–635
42. Sheldon T (2008) Dutch trial of probiotics in acute pancreatitis is to be investigated after deaths. *BMJ* 336:296–297
43. Svec P, Sevcikova A, Sedlacek I et al (2007) Identification of lactic acid bacteria isolated from human blood cultures. *FEMS Immunol Med Microbiol* 49:192–196
44. Szajewska H, Mrukowicz JZ (2001) Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Suppl 2]* 33:S17–S25
45. Vendt N, Grunberg H, Tuure T et al (2006) Growth during the first 6 months of life in infants using formula enriched with *Lactobacillus rhamnosus* GG: double-blind, randomized trial. *J Hum Nutr Diet* 19:51–58
46. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A (2005) Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 115:5–9