

Stellungnahme 005/2026

doi <https://doi.org/10.17590/20260203-092326-0>

3. Februar 2026

Gesundheitlicher Nutzen von Säuglingsnahrung mit Zusatz von „Probiotika“ wissenschaftlich weiterhin nicht belegt

Weitere Studien sind notwendig, um Hinweise auf positive gesundheitliche Wirkungen zu prüfen

→ Die vorliegende Stellungnahme aktualisiert die BfR-Stellungnahme Nr. 40 vom 14. September 2020

In Kürze

- Hersteller von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung bieten ihre Produkte teilweise mit einem Zusatz von Probiotika an. Dabei handelt es sich um Bakterienstämme, die positive Wirkungen auf die Gesundheit der Säuglinge haben sollen. Die Hersteller werben beispielsweise damit, dass bei der Ernährung von Säuglingen mit diesen Produkten weniger Infektionen, z. B. Magen-Darm-Infekte, auftreten.
- Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die Sicherheit und den Nutzen von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit den zurzeit in Deutschland eingesetzten Bakterienstämmen für gesunde Säuglinge neu bewertet. Die hier vorliegende Stellungnahme aktualisiert die im Jahr 2020 veröffentlichte. Insbesondere wurden neue Studien zu den Bakterienstämmen *Limosilactobacillus (L.) fermentum* CECT 5716 und zu *L. reuteri* DSM 17938 bewertet.
- Aus den vorliegenden Daten lassen sich weiterhin keine unerwünschten Wirkungen der untersuchten Bakterienstämme für gesunde Säuglinge ableiten. Aus Sicht des BfR sind dennoch weitere gut geplante kontrollierte Interventionsstudien wünschenswert, um zuverlässige Aussagen über die Sicherheit des routinemäßigen Einsatzes von Säuglingsnahrung mit als „probiotisch“ bezeichneten Bakterienstämme treffen zu können.
- Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Evidenz sieht das BfR zwar weiterhin Hinweise, aber keine ausreichenden Belege für positive gesundheitliche Effekte von Säuglingsnahrung, die mit *L. fermentum* CECT 5716 angereichert ist. Auch für den

Nutzen einer kombinierten Anreicherung von Produkten mit *L. fermentum* CECT 5716 und Galactooligosacchariden (GOS) – spezielle Zuckermoleküle, die das Wachstum nützlicher Bakterien fördern sollen – gibt es momentan keine hinreichenden wissenschaftlichen Belege.

- So hatten z. B. Säuglinge, die mit entsprechender Säuglingsnahrung gefüttert wurden, einer Studie zufolge nicht seltener Durchfall als Säuglinge, die herkömmliche Säuglingsnahrung (ohne *L. fermentum* CECT5716 und GOS) erhielten. Die gleiche Studie lieferte zwar Hinweise auf einen positiven Effekt der angereicherten Säuglingsnahrung auf die Bakterienbesiedlung im Darm (das Mikrobiom); ein positiver Gesundheitseffekt lässt sich daraus aber nicht ableiten.
- Auch liefern die vorliegenden Studien nach wie vor keine überzeugenden Belege für positive Wirkungen von Säuglingsnahrung mit Zusatz von *L. reuteri* DSM 17938 bei gesunden Säuglingen. Es gibt lediglich Hinweise darauf, dass *L. reuteri* DSM 17938 in öliger Suspension und Tropfenform zur Behandlung von Koliken bei gestillten Säuglingen wirksam zu sein scheint; bei nicht gestillten Säuglingen gibt es keine Belege für einen diesbezüglichen Nutzen.
- Schließlich besteht weiterhin Unklarheit über die Identität der Stämme der auf dem deutschen Markt in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung eingesetzten Bifidobakterien-Mischung, so dass dafür keine abschließende Bewertung der Sicherheit und des möglichen Nutzens möglich ist.
- Das BfR bleibt damit bei seiner bisherigen Einschätzung, dass sich anhand der verfügbaren Daten kein gesundheitlicher Nutzen von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit Zusätzen der bewerteten Bakterienstämme ableiten lässt. Entsprechend angereicherte Säuglingsnahrungen sind für die Ernährung von gesunden Säuglingen nicht besser geeignet als herkömmliche Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung.

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR wurde um Bewertung der Sicherheit und der ggf. zu erwartenden Vorteile von Säuglingsnahrungen mit Zusatz von so genannten „probiotischen“ Bakterien gebeten. In Deutschland sind nach Informationen des BfR gegenwärtig (Stand: Dezember 2025) Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen mit den folgenden Bakterien(-stämmen) im Verkehr:

- *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 ursprünglich *Lactobacillus*¹ *fermentum* CECT5716
- *Limosilactobacillus reuteri* ursprünglich *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

¹ Die Gattung *Lactobacillus* wurde kürzlich in 25 Gattungen unterteilt (Zheng et al., 2020). Die 37 Arten mit QPS-Status wurden 13 dieser Gattungen zugeordnet. Für diese Stellungnahme wird die Nomenklatur vor 2020 verwendet, da sie weiterhin in der QPS-Liste und auf den Etiketten von Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln verwendet wird.

- *Bifidobacterium (B.) lactis* BB-12²
- sowie Bifidobakterien der Spezies *B. breve*, *B. bifidum*, *B. infantis* und *B. longum*, wobei die Stammbezeichnungen nicht bekannt sind.

Für die Bewertung wurde eine umfassende Literaturrecherche in den Datenbanken *PubMed* und *Web of Science* durchgeführt, wobei ausschließlich deutsch- und englischsprachige Publikationen berücksichtigt wurden (letzte Recherche: Dezember 2025). Dabei wurden in erster Linie Interventionsstudien zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit der o. g. Mikroorganismen bei gesunden, reif geborenen Säuglingen (keine Frühgeborenen!) berücksichtigt. Um ein umfassendes Bild über die Datenlage zu erhalten, wurden sowohl Studien berücksichtigt, in denen die zu bewertenden Bakterienstämme in Form von angereicherter Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung, als auch in anderer Form (z. B. als Tropfen, Tabletten oder Pulver) verabreicht wurden. Ferner wurden Leitlinien zur Sicherheitsbewertung von Probiotika in Lebensmitteln (EFSA, 2007; EFSA, 2005; FAO und WHO, 2006) und zur Bewertung von Probiotika in Säuglingsnahrung (Braegger et al., 2011; Thomas et al., 2010; IOM, 2004) herangezogen.

² *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* BB-12 wird nach unserer Kenntnis gegenwärtig ausschließlich in Spezialnahrungen für Frühgeborene eingesetzt. Da Frühgeborennahrung nicht Gegenstand dieser Stellungnahme ist, wird *B. lactis* BB-12 nicht in die Bewertung einbezogen.

Begriffsdefinitionen:

Probiotika sind definierte lebende, nicht pathogene Mikroorganismen, die, wenn sie in ausreichender Menge aufgenommen werden, positive gesundheitliche Wirkungen erzielen.

Probiotische Lebensmittel sind Lebensmittel, die Probiotika in einer Menge enthalten, bei der die probiotischen Wirkungen nach dem Verzehr des Lebensmittels erzielt werden.

Säuglingsanfangsnahrung ist ein Lebensmittel, das zur Verwendung für Säuglinge während der ersten Lebensmonate bestimmt ist und bis zur Einführung einer angemessenen Beikost für sich allein die Ernährungsanforderungen dieser Säuglinge deckt.

Säuglingsanfangsnahrung ist auch nach Einführung von angemessener Beikost (ab dem 5. bis 7. Lebensmonat) als flüssiger Anteil einer nach und nach abwechslungsreicheren Kost für Säuglinge geeignet.

Folgenahrung bezeichnet Lebensmittel, die zur Verwendung für Säuglinge ab Einführung einer angemessenen Beikost bestimmt sind und den größten flüssigen Anteil einer nach und nach abwechslungsreicheren Kost für diese Säuglinge darstellen.

In der folgenden Stellungnahme werden die Begriffe Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung in Abhängigkeit von den in den Studien verwendeten Studiennahrungen verwendet. Da die genannten Begriffe nicht in allen Studien klar unterschieden wurden und in der Praxis keine Notwendigkeit besteht, im Laufe des ersten Lebensjahres von Säuglingsanfangsnahrung auf Folgenahrung zu wechseln, wird in allen Fällen, in denen eine Unterscheidung nicht möglich oder notwendig war, der allgemeine Begriff „Säuglingsnahrung“ verwendet.

2 Ergebnis

Die Spezies *Lactobacillus (L.) fermentum*, *L. reuteri*, *Bifidobacterium (B.) animalis*, *B. breve*, *B. longum* und *B. bifidum* wurden von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) aufgrund ihrer langen und sicheren Verwendung im Lebensmittelbereich als generell sicher eingestuft. Diesen sechs Spezies wurde daher der QPS-Status (QPS = Qualified Presumption of Safety) zuerkannt.

Milchsäurebakterien, insbesondere Spezies aus den Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*, sind bei der Lebensmittelherstellung routinemäßig im Einsatz. Ihre mehr als 100jährige Anwendung als Produktionskulturen in Lebensmitteln (z. B. in Sauermilcherzeugnissen, Käse etc.) liefert einen Beleg für die Sicherheit dieser Mikroorganismen in fermentierten Produkten. Dagegen liegen vergleichsweise wenig Erfahrungen zum Einsatz dieser Bakterien in Säuglingsnahrungen vor, und es sind nur wenige Studien verfügbar, in denen Säuglinge mit Säuglingsnahrungen ernährt wurden, die als „probiotisch“ ausgelobte Bakterienstämme enthalten.

Humanstudien deuten darauf hin, dass beim Menschen große interindividuelle Unterschiede in der Zusammensetzung der Stuhlmikrobiota bestehen. Faktoren, die die Bakterienbesiedlung im frühen Säuglingsalter beeinflussen, sind das Gestationsalter, der Entbindungsmodus, die Ernährungsweise (Muttermilch oder Säuglingsanfangsnahrung), Antibiotikagaben sowie familiäre, geographische und kulturelle Einflüsse. Durch die Zufuhr

von als „probiotisch“ bezeichneten Bakterien werden nur vorübergehende, nicht signifikante Veränderungen der Gesamtstruktur und -vielfalt der Stuhlmikrobiota hervorgerufen.

Zur **Sicherheit** der hier bewerteten und in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung auf dem deutschen Markt verwendeten Bakterien(-stämme) lässt sich folgendes feststellen:

Dem BfR sind nur wenige Studien bekannt, in denen eine Säuglingsnahrung mit Zusatz von *L. fermentum* CECT5716 zur Fütterung von gesunden Säuglingen verwendet wurde. Darin wurden nach fünf- bzw. elfmonatiger Fütterung im ersten Lebensjahr sowie in einer Nachbeobachtung einer der beiden Studien im Kleinkindalter keine negativen Wirkungen beobachtet.

Auch zur Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938 sind nur wenige wissenschaftliche Daten aus Studien mit gesunden Säuglingen verfügbar. Für die in einigen Studien aufgetretenen unerwünschten Wirkungen kann ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Bakterienstamm nicht belegt, aber auch nicht ausgeschlossen werden. Somit lassen sich aus den vorliegenden Studien keine unerwünschten Wirkungen von *L. reuteri* DSM 17938 bei gesunden Säuglingen ableiten. Einschränkend ist festzustellen, dass keine Langzeitstudien oder Nachuntersuchungen zu den Studien durchgeführt wurden. Daher sind weitere kontrollierte Studien mit ausreichend langer Studiendauer und Nachbeobachtung, unter Berücksichtigung der von internationalen Organisationen aufgestellten Kriterien, notwendig, um verlässliche Aussagen über die Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung für gesunde Säuglinge treffen zu können.

Zu einer in Säuglingsanfangs und Folgenahrung auf dem deutschen Markt verwendeten Mischung aus *B. breve*, *B. bifidum*, *B. infantis* und *B. longum* können keine verlässlichen Aussagen über die Sicherheit getroffen werden, da nicht bekannt ist, welche Bakterienstämme im Einzelnen verwendet werden. In einer in Deutschland durchgeführten Interventionsstudie, in der Säuglingsanfangsnahrung mit *B. breve* BR3, *B. bifidum* BF3, *B. longum* ssp. *infantis* BT1 und *B. longum* BG7 als Studiennahrung verwendet wurde, sind keine negativen Effekte auf Wachstum und Entwicklung der Säuglinge beobachtet worden. Dem BfR sind allerdings keine weiteren Studien bekannt, in denen die Sicherheit des kombinierten Zusatzes dieser vier Bifidobakterienstämme zu Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung untersucht wurde. Auch ist fraglich, ob die Zusammensetzung der Studiennahrung bzw. die darin verwendete Bifidobakterienmischung mit der in den hierzulande vermarkteten Säuglingsnahrungen übereinstimmt. Daher können aus den vorliegenden Studienergebnissen nur bedingt Rückschlüsse auf die in Deutschland mit Bifidobakterien angereicherten Säuglingsnahrungen gezogen werden.

Generell stellt sich aus Sicht des BfR die Frage, ob/wie immungeschwächte Säuglinge, die ein erhöhtes Risiko für negative gesundheitliche Effekte durch die Aufnahme von probiotischen Mikroorganismen haben, identifiziert und vom Verzehr von Säuglingsnahrungen mit Zusatz von Mikroorganismen ausgeschlossen werden können. Daher wird empfohlen, die Vermarktung von Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung mit Probiotika-Zusätzen mit einem Marktüberwachungsprogramm zur Erfassung von gegebenenfalls auftretenden unerwünschten Wirkungen zu verbinden.

Mit Blick auf mögliche **positive Wirkungen** bzw. den Nutzen der bewerteten Bakterienstämme ist folgendes festzustellen:

Auf Basis der vorliegenden Studiendaten gibt es für keine/n der bewerteten Bakterienspezies oder -stämmen bei der Verwendung als Zutat in Säuglingsnahrung hinreichende wissenschaftliche Belege für positive Wirkungen bzw. einen gesundheitlichen Nutzen für Wachstum, Entwicklung und/oder die Häufigkeit und Schwere von Infektionskrankheiten oder andere gesundheitliche Effekte bei gesunden Säuglingen.

Zwar deuten Studienergebnisse darauf hin, dass sich eine mit *L. fermentum* CECT5716 und Galactooligosacchariden (GOS) angereicherte Säuglingsnahrung im Vergleich zu Standard-Formula bei – möglicherweise ausschließlich schnittentbundenen – Säuglingen günstig auf die Inzidenz von gastrointestinalen Infekten auswirken könnte. Da aber die eingesetzte Studiennahrung nicht nur *L. fermentum* CECT5716, sondern auch GOS enthielt, ist unklar, ob die beobachteten Wirkungen auf den Zusatz von *L. fermentum* CECT5716 oder GOS oder auf eine Kombination aus beiden zurückzuführen sind.

Auch deuten wissenschaftliche Daten darauf hin, dass *L. reuteri* DSM 17938 in öliger Suspension zur Behandlung von Koliken bei gestillten Säuglingen wirksam zu sein scheint. Daraus lässt sich aber kein gesundheitlicher Nutzen einer routinemäßigen Fütterung von mit *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung ableiten. Mit Blick auf den Endpunkt Säuglingskoliken sei hier zudem darauf hingewiesen, dass diese meist zeitlich begrenzt in den ersten drei Lebensmonaten auftreten und sich im Allgemeinen auch ohne Behandlung bessern. Es stellt sich daher bei der Durchführung und Bewertung von Studien, die auf die Linderung von Säuglingskoliken abzielen, generell die Frage, in welchem Maße ein ggf. beobachteter Nutzen auf die Intervention zurückzuführen ist. Placebo-Effekte lassen sich nicht ausschließen; auch muss berücksichtigt werden, dass Eltern sehr unterschiedliche Wahrnehmungs- und Toleranzschwellen haben, wenn es darum geht, die Schreihäufigkeit und -dauer ihres Babys einzuschätzen. All diese Faktoren könnten in einigen der Studien zusätzlich zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben.

Zusammenfassend werden die mit den hier bewerteten Bakterien(-stämmen) angereicherten, im Verkehr befindlichen Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen für die Ernährung von gesunden Säuglingen als nicht besser geeignet angesehen als herkömmliche Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen. Ferner ist die Datenlage unzureichend, um Aussagen über die Eignung von Säuglingsnahrungen mit hydrolysiertem Eiweiß (mit den Zusatzbezeichnungen hypoallergen oder HA im Verkehr), die ggf. die hier bewerteten Bakterien(-stämmen) enthalten, treffen zu können. Um zuverlässige Aussagen über den Nutzen der zurzeit in Säuglingsnahrungen verwendeten Bakterienstämme treffen zu können, sind die Ergebnisse weiterer kontrollierter Studien abzuwarten.

3 Begründung

Die Spezies *Lactobacillus (L.) fermentum*, *L. reuteri* und *Bifidobacterium (B.) animalis*, *B. breve*, *B. longum* und *B. bifidum* wurden von der EFSA aufgrund ihrer langen und sicheren Verwendung im Lebensmittelbereich als generell sicher eingestuft (EFSA, 2008; letzte Aktualisierung: EFSA, 2025) und waren bereits Teil der ersten Vorschlagsliste der EFSA für den QPS-Status (QPS = Qualified Presumption of Safety) (EFSA, 2007). In Verbindung mit der Herstellung von Lebensmitteln sind Milchsäurebakterien, insbesondere Spezies der Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*, seit Jahrzehnten im Einsatz. Ihre mehr als 100jährige Anwendung als Produktionskulturen in Lebensmitteln (z. B. bei

Sauermilcherzeugnissen und Käse) liefert einen Beleg für die Sicherheit dieser Mikroorganismen.

Das BfR vertritt die Auffassung, dass im Einklang mit Artikel 3 der Delegierten Verordnung (EU) 2016/127 das Inverkehrbringen von Säuglingsanfangs- oder Folgenahrungen mit Zusatz von sonstigen Zutaten wie „probiotischen“ Mikroorganismen nur erfolgen sollte, wenn die Eignung dieser Nahrungen durch eine systematische Auswertung der verfügbaren Daten in Bezug auf die erwarteten Vorteile und in Bezug auf Sicherheitserwägungen belegt wurde.

Auch sind probiotische Wirkungen aus Sicht des BfR nur dann als wissenschaftlich hinreichend gesichert anzusehen, wenn diese in randomisierten, doppelblind und placebokontrollierten Studien mit definierten, gut charakterisierten Bakterienstämmen an der Zielgruppe (Säuglinge) nachgewiesen wurden und auf das zu bewertende Produkt übertragbar sind. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es große interindividuelle, aber auch intraindividuelle Unterschiede in den Effekten einzelner Bakterienstämme auf die Besiedlung der Darmschleimhaut und Fäzes sowie die damit möglicherweise verbundenen gesundheitlichen Effekte gibt (z. B.: Butel et al., 2018; Suez et al., 2018; Zmora et al., 2018). Bewertungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Mikroorganismen sollten daher stammspezifisch und unter Berücksichtigung der Eigenschaften der jeweiligen Zielgruppe erfolgen, wobei auch Faktoren wie z. B. Alter, Lebensstil, Ernährungsweise und Gesundheitszustand sowie Antibiotikaeinnahmen einzubeziehen sind. Gewonnene Erkenntnisse über einzelne Stämme sind nicht auf andere Stämme übertragbar (Braegger et al., 2011). Ferner gibt es Hinweise darauf, dass die durch die Zufuhr von „probiotischen“ Bakterien erzielten Veränderungen der Gesamtstruktur und -vielfalt der Stuhlmikrobiota bei Säuglingen nicht signifikant und nur vorübergehend sind (Bazanella et al., 2017; Laursen et al., 2017; Roos et al., 2013).

Im Folgenden werden die Sicherheit und der erwartete Nutzen der auf dem deutschen Markt in Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen eingesetzten Bakterien(-stämme) bewertet.

3.1 *Lactobacillus fermentum* CECT5716

Lactobacillus (L.) fermentum CECT5716 wurde ursprünglich aus humaner Milch isoliert (Martín et al., 2003). In *in-vitro*-Untersuchungen zeigt der Stamm unter Gastrointestinaltrakt-ähnlichen Bedingungen eine hohe Überlebensrate und weist eine starke Anhaftungsfähigkeit an HT-29 und Caco-2 Zellen (humane Zelllinien intestinalen Ursprungs) auf. Er produziert Milchsäure und Wasserstoffperoxid, die unter anderem aufgrund ihrer pH-Wert-verringenden bzw. oxidativen Eigenschaften als Teil der unspezifischen antimikrobiellen Abwehr angesehen werden (Martín et al., 2005). Darüber hinaus zeigt der Stamm *in vivo* und *in vitro* immunmodulatorische und antibakterielle sowie antiinflammatorische Eigenschaften, weshalb er als probiotisch eingestuft wurde (Mañé et al., 2009; Diaz-Ropero et al., 2007; Lara-Villoslada et al., 2007; Olivares et al., 2006).

Bei Mäusen wurde die Empfindlichkeit von *L. fermentum* CECT5716 gegenüber Antibiotika und deren toxischem Potenzial untersucht. Es wurde festgestellt, dass der Stamm in Dosierungen, die 10.000-fach über den von Menschen aufgenommenen (bezogen auf kg Körpergewicht) lagen, keine pathogenen Eigenschaften aufweist (Lara-Villoslada et al., 2009).

3.1.1 Sicherheit von *L. fermentum* CECT5716 für gesunde Säuglinge

Auf der Basis der bei der US-Food and Drug Administration (FDA) von einem Hersteller eingereichten Daten zu *L. fermentum* CECT5716 hat die FDA die Verwendung dieses Bakterienstammes in Säuglingsanfangsnahrung für gesunde Säuglinge, die älter als einen Monat sind, als generell sicher anerkannt [Generally Recognised as Safe (GRAS)]³.

Bislang wurden mit *L. fermentum* CECT5716 nur wenige Humanstudien durchgeführt, darunter auch Interventionsstudien mit gesunden Säuglingen im ersten und/oder zweiten Lebenshalbjahr (Piloquet et al.; 2024; Lagkouvardos et al., 2023; Maldonado et al., 2019; Gil-Campos et al., 2012; Maldonado-Lobón et al., 2012;). Da ein Teil der Probanden von Gil-Campos et al. (2012) im Alter von drei Jahren noch einmal untersucht wurde, liegen auch erste Ergebnisse über mittelfristige Effekte von *L. fermentum* CECT5716 vor (Maldonado-Lobón et al., 2015). Eine weitere Interventionsstudie, in die gesunde Säuglinge ab sechs Monaten einbezogen wurden, zielte primär darauf ab, den gesundheitlichen Nutzen von *L. fermentum* CECT5716-angereicherter Folgenahrung zu untersuchen (Maldonado et al., 2012).

In die Studie von Gil-Campos et al. (2012) wurden 137 Säuglinge im Alter von einem Monat einbezogen. Vor Beginn der Studie war etwa ein Drittel der Säuglinge gestillt worden. Die Studiengruppe wurde über fünf Monate mit Säuglingsanfangsnahrung ernährt, die in der Interventionsgruppe *L. fermentum* CECT5716 (10^7 Koloniebildende Einheiten (KbE)/g) in Kombination mit 0,3 g/100 ml GOS und in der Kontrollgruppe lediglich 0,3 g/100 ml GOS enthielt. Zu Beginn sowie nach zwei, vier und sechs Monaten wurden die Säuglinge klinisch untersucht. Nach vier und sechs Monaten wurden zusätzlich Stuhlproben genommen. Als primärer Endpunkt wurde nach vier Monaten die Gewichtszunahme gemessen. Sekundäre Parameter waren Zunahmen von Länge und Kopfumfang der Kinder sowie die Häufigkeit von gastrointestinalen Infekten, das Fütterungsverhalten und mit der Fütterung einhergehende unerwünschte Effekte. Darüber hinaus wurden Art und Anzahl der Fäkalbakterien und die Konzentration von kurzkettigen Fettsäuren sowie Immunglobulin (Ig) A in den Fäzes bestimmt. Die Drop-out-Rate lag bei 15 % in der Interventions- und bei 7 % in der Kontrollgruppe. Nach Angabe der Autorinnen und Autoren wurde die Nahrung gut vertragen. Im Durchschnitt wurden 600 ml pro Tag davon getrunken. Bei den Untersuchungen nach vier und sechs Monaten wurden keine signifikanten Unterschiede im Wachstum und in den meisten anderen gemessenen Parametern (Stuhlhäufigkeit, Farbe, Beschaffenheit, Flatulenz, Erbrechen, Schlafdauer und Schlafverhalten) festgestellt. Auch wurden keine unerwünschten Effekte im Zusammenhang mit der Studiennahrung berichtet. In beiden Gruppen wurden vergleichbare Konzentrationen von *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp. und *Bacteroides* spp. sowie von kurzkettigen Fettsäuren und IgA im Stuhl gemessen (Gil-Campos et al., 2012). In einer Folgeuntersuchung zu dieser Studie wurden insgesamt 91 Kinder - 46 aus der ehemaligen Kontrollgruppe und 45 aus der ehemaligen Interventionsgruppe - im Alter von drei Jahren erneut kontaktiert, um das Wachstum der Kinder und die Häufigkeit von Infektionen (retrospektiv für die vergangenen drei Jahre) zu ermitteln sowie verschiedene Stuhlparameter (im Alter von drei Jahren) zu untersuchen: Weder im Wachstum noch in den sonstigen erfassten Parametern

³ GRAS Notice GRN No. 531 vom 20.03.2015: *Lactobacillus fermentum* CECT5716 for use in powdered milk-based infant formula at 10^7 colony forming units per gram of powdered formula. (<https://hfppappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=grasnotices&id=531>; letzter Zugriff: 05.01.2026).

wurden signifikante Unterschiede zwischen Kindern der beiden ehemaligen Studienarme festgestellt (Maldonado-Lobón et al., 2015).

Für eine weitere placebokontrollierte Interventionsstudie rekrutierten Maldonado et al. (2012) 215 Säuglinge im Alter von sechs Monaten. Bis zum Ende des ersten Lebensjahres erhielten die Säuglinge Folgenahrung mit Zusatz von *L. fermentum* CECT5716 (2×10^8 KbE/g) und GOS (0,4 g/100 ml) oder nur GOS (0,4 g/ml) und zusätzlich Beikost. Primäres Ziel dieser Studie war es, den Nutzen einer Folgenahrung mit Zusatz von *L. fermentum* CECT5716 bei Säuglingen im zweiten Lebenshalbjahr zu untersuchen. Die Drop-out-Rate lag bei 22,5 %; d. h. 188 Säuglinge beendeten die Studie. Es wurden keine Unterschiede im Wachstum der Säuglinge beobachtet und über eine gute Verträglichkeit der Nahrung berichtet. Da die Säuglinge zusätzlich zur Studiennahrung mit zunehmendem Alter größere Mengen Beikost erhielten, ist die tatsächliche Exposition gegenüber der Studiennahrung bzw. den darin enthaltenen Mikroorganismen unklar – war aber mit hoher Wahrscheinlichkeit geringer als bei ausschließlicher Fütterung von Studiennahrung im ersten Lebenshalbjahr.

Maldonado et al. (2019) untersuchten 236 gesunde Säuglinge, die vom ersten Lebensmonat bis zum Alter von zwölf Monaten entweder mit gewöhnlicher Säuglingsanfangs- und Folgenahrung (Kontrollgruppe) oder mit vergleichbarer Säuglingsnahrung mit Zusätzen von *L. fermentum* CECT5716 (Lf-Gruppe) oder *B. breve* CECT7263 (Bb-Gruppe), jeweils in einer Konzentration von 10^7 KbE/g, ernährt worden waren. Die Drop-out-Rate lag in dieser Studie bei 19 %, wobei sich die Studienabbrecher etwa gleich über die drei Arme verteilten. Die Kinder wurden zu Studienbeginn sowie nach zwei, vier, sechs, neun und zwölf Monaten untersucht. Primärer Endpunkt war die mittlere Gewichtszunahme bis zum Alter von vier Monaten. Darüber hinaus wurden sekundäre Endpunkte, wie in der Studie von Gil-Campos et al. (2012), erfasst. Zwischen den drei Studienarmen wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede beobachtet. Auch traten nach Aussage der Autoren und Autorinnen keine im Zusammenhang mit den Studiennahrungen stehenden unerwünschten Effekte auf (Maldonado et al., 2019). Allerdings lässt sich nicht ausschließen, dass die höhere Inzidenz von Reflux, Verstopfung und Koliken, die in der Lf-Gruppe bei 10,8 % der Säuglinge zum Studienabbruch führte (im Vergleich zu 1,3 % in der Bb-Gruppe und 6,5 % in der Kontrollgruppe), ursächlich mit der Studiennahrung zusammenhing.

Schließlich berichten Lagkouvardos et al. (2023) und Piloquet et al. (2024) Ergebnisse einer randomisierten, doppelblind kontrollierten Interventionsstudie („The Combiotic-Study“ (GOLF III)), die von August 2014 – Mai 2018 als Multizentrumsstudie in 40 französischen und einem belgischen Studienzentren mit gesunden Säuglingen durchgeführt wurde, um die gesundheitlichen Wirkungen von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung zu untersuchen, die jeweils mit *L. fermentum* CECT5716 in einer Dosis von $\geq 1,0 \times 10^6$ bzw. $1,5 \times 10^6$ KbE/g sowie 0,02 g/g bzw. 0,03 g/g GOS angereichert war. Als Kontrollnahrung wurde eine Standard-Säuglingsnahrung (ohne Zusatz von *L. fermentum* und GOS) eingesetzt. In die Studie wurden gesunde, reif geborene Säuglinge (Gestationsalter zwischen 37 und 41 Wochen) beider Geschlechter eingeschlossen, deren Geburtsgewicht zwischen 2500 und 4200 g lag und die eine Gewichtszunahme von ≥ 150 g/Woche aufwiesen. Die Rekrutierung fand im Alter von 4 ± 1 Woche nach der Geburt statt, wobei jeweils Säuglinge, deren Mütter auf eigenen Wunsch zum Zeitpunkt der Rekrutierung nicht stillten, randomisiert entweder der Kontrollgruppe (n=230) oder der Interventionsgruppe (n=230) zugeordnet wurden. Die Randomisierung wurde anhand der Art der Geburt (vaginal oder per Kaiserschnitt (Sektio)) und der Historie des Stillens zu Studienbeginn (ja oder nein) durchgeführt. Zusätzlich wurde

eine Referenzgruppe von gestillten Säuglingen (n=80) – nicht randomisiert – einbezogen. Bedingung für die Zuordnung zu dieser Gruppe war, dass die Kinder bis zum vollendeten vierten Monat entweder ausschließlich gestillt oder überwiegend (max. eine Flasche Säuglingsnahrung pro Tag) mit Muttermilch ernährt wurden. Zu den Ausschlusskriterien zählten Entwicklungsverzögerungen, neonatale Gesundheitsprobleme, akute oder chronische Erkrankungen (z. B. Wachstumsstörungen, metabolische Erkrankungen, gastrointestinale Intoleranzen, Immunschwäche) sowie der Verzehr von Säuglings-Spezialnahrungen für besondere medizinische Zwecke oder eine systemische Behandlung mit Antibiotika. Die Randomisierung der Säuglinge erfolgte mittels dynamischer Randomisierung, bei der die zwei Hauptrisikofaktoren für Infektionserkrankungen – Geburtsmodus (vaginal oder Sektio) und Stillen vor Beginn der Studie (ja oder nein) – zur Stratifizierung genutzt wurden. In den Monaten 1 bis 6 wurde Säuglingsanfangsnahrung und in den Monaten 6 bis 12 Folgenahrung zur Verfügung gestellt. Die Intervention dauerte 11 Monate, wobei die Säuglinge vor dem vollendeten vierten Monat keine andere Nahrung als die Studiennahrung erhalten sollten. Besuche im Studienzentrum fanden zum Zeitpunkt 1, 4, 6, 9 und 12 Monate statt und wurden durch Telefoninterviews zu eventuellen unerwünschten Wirkungen im Alter von 2, 5, 8 und 11 Monaten ergänzt. Stuhlproben der Probandinnen und Probanden und Daten zu Infektionen wurden im Alter von 4 und 12 Monaten erhoben. Die Sicherheit der Intervention wurde mittels anthropometrischer Daten und der Erfassung von unerwünschten Wirkungen überprüft. Die Toleranz und Compliance der Studienteilnehmenden wurde über Tagebücher erfasst, in denen auch das Schlaf- und Schreiverhalten (Stunden und Minuten pro Tag) sowie die Häufigkeit und Intensität von Verdauungsbeschwerden (Erbrechen, Regurgitation, Blähungen und Verstopfung), die Tagerstrickmengen und die Akzeptanz der Nahrung erfasst wurden (Lagkouvardos et al., 2023).

Von den 540 einbezogenen Säuglingen (je 230 in den Säuglingsnahrungs-Gruppen und 80 in der Referenz-Gruppe) wurden aus verschiedenen Gründen (Widerruf der Einverständniserklärung, schlechte Compliance, Umzug, Nebenwirkungen und keine Messung des primären Endpunkts) Kinder ausgeschlossen, so dass die Auswertung zum Nutzen und zur Sicherheit des Produkts für 503 Probanden (je 214 in Interventions- und Kontrollgruppe sowie 75 in der Referenzgruppe) durchgeführt wurde (Lagkouvardos et al., 2023).

Das Wachstum der Säuglinge (Körpergewicht, Länge und Kopfumfang) lag für alle Gruppen im ersten Lebensjahr innerhalb der üblichen Bereiche für diese Altersgruppe und war zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar (keine statistisch signifikanten Unterschiede) (Piloquet et al., 2024).

Die Gesamtzahl der unerwünschten Wirkungen während der Studie war vergleichbar zwischen Interventions- und Kontrollgruppe; auch die Dauer des Schlafens und Weinens war in beiden Gruppen ähnlich. Die Eltern berichteten über eine gute Akzeptanz der Säuglingsnahrung und über etwa vergleichbare Trinkmengen der Studiennahrungen. Schließlich waren die Stuhlparameter (Menge, Farbe und Konsistenz) und die Toleranz der Nahrungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe weitgehend vergleichbar und ohne Besonderheiten (Piloquet et al., 2024).

Zusammenfassend geben die mit Säuglingen im ersten oder zweiten Lebenshalbjahr durchgeführten Interventionsstudien und die Ergebnisse einer Nachuntersuchung bei

Kleinkindern im Alter von drei Jahren Hinweise darauf, dass eine fünf- bzw. elfmonatige Fütterung von Säuglingsnahrung mit Zusatz von *L. fermentum* CECT5716 bei gesunden Säuglingen weder mit Wachstumsverzögerungen noch mit anderen kurz- oder mittelfristigen negativen gesundheitlichen Effekten verbunden ist. Für zuverlässige Aussagen über die Sicherheit einer regelmäßigen Verwendung von *L. fermentum* CECT5716 in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung sind weitere kontrollierte Studien mit ausreichend langer Studiendauer, Probandenzahl und Nachbeobachtungszeit, entsprechend den von internationalen Organisationen aufgestellten Kriterien für die Sicherheitsbewertung von Säuglingsnahrungen, notwendig.

3.1.2 Möglicher Nutzen von *L. fermentum* CECT5716 für gesunde Säuglinge

Zur Bewertung des gesundheitlichen Nutzens von *L. fermentum* CECT5716 für Säuglinge können die bereits beschriebenen Interventionsstudien von Gil-Campos et al. (2012), Maldonado et al. (2012), Maldonado-Lobón et al. (2015) und Maldonado et al. (2019) herangezogen werden.

Primäre Endpunkte in der Studie von Maldonado et al. (2012) waren die Häufigkeit von Infektionen des Magen-Darm-Trakts, der Atemwege, des Mittelohrs, der Harnwege und anderer, weniger häufig auftretende Infektionen. Als sekundäre Endpunkte wurden Gewichtsentwicklung, Länge und Kopfumfang der Säuglinge sowie das Auftreten von Fieber, Antibiotikaverordnungen, aber auch die Konzentrationen von kurzkettigen Fettsäuren, IgA und die Zusammensetzung der Stuhlmikrobiota sowie wiederholtes Auftreten von Atemwegsinfekten (definiert als dreimalig oder häufiger) erfasst. In der Interventionsgruppe zeigte sich eine signifikant geringere Häufigkeit von Infektionen der oberen Atemwege, des Gastrointestinaltrakts und der Gesamtzahl von Infektionen. Bei den sekundären Parametern wurden keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt. Am Ende der Interventionszeit wies die Probiotika-Gruppe signifikant höhere Konzentrationen von Milchsäure- und Bifidobakterien im Stuhl auf; allerdings wurde der eingesetzte Bakterienstamm *L. fermentum* CECT5716 nicht quantifiziert.

In den bereits oben beschriebenen Studien von Gil-Campos et al. (2012) und Maldonado et al. (2019) wurde im ersten Lebenshalbjahr eine signifikant geringere Häufigkeit von gastrointestinalen Infekten in den *L. fermentum*-Studienarmen beobachtet. Darüber hinaus berichteten Maldonado et al. (2019), dass Säuglinge, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten, seltener Infektionen der oberen Atemwege hatten, wenn sie mit *L. fermentum* CECT5716-angereicherter Säuglingsnahrung statt mit herkömmlicher ernährt wurden. Auch traten bei Säuglingen, die per Kaiserschnitt entbunden worden waren, seltener Infektionen der oberen Atemwege auf, wenn sie eine *L. fermentum* CECT5716-Säuglingsnahrung erhalten hatten. Diese Befunde deuten darauf hin, dass der Entbindungsmodus (vaginal oder Kaiserschnitt) oder auch andere mütterliche oder kindliche Faktoren die Wirkungen von *L. fermentum* CECT5716 beeinflusst haben könnten (Maldonado et al., 2019). Da die Studie primär darauf abzielte, die Effekte von *L. fermentum* CECT5716 auf das Wachstum von Säuglingen zu untersuchen, war die Probandenzahl und damit die Power der Studie zu gering, um einen eventuellen protektiven Effekt von *L. fermentum* CECT5716 auf die Entstehung von Infektionen im Säuglingsalter aufdecken zu können.

In den Studien von Gil-Campos et al. (2012) und Maldonado et al. (2012) wurde der Entbindungsmodus (vaginal oder Kaiserschnitt) nicht berücksichtigt. Darüber hinaus lassen

sich auch aus diesen beiden Studien keine zuverlässigen Aussagen über den Nutzen von *L. fermentum* CECT5716-angereicherter Säuglingsnahrung ziehen. Die Studien liefern jedoch Hinweise auf einen protektiven Effekt gegenüber gastrointestinalen Infekten und Infekten der oberen Atemwege bei Säuglingen. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die relativ hohen Drop-out-Raten eingeschränkt sowie dadurch, dass bei Gil-Campos et al. (2012) etwa 50 % der Säuglinge beider Studienarme während der Interventionszeit und bei Maldonado et al. (2012) etwa 70 % der Säuglinge vor Beginn der Intervention - mit unterschiedlicher Intensität und Dauer - gestillt worden waren. Dies könnte auch einer der Gründe dafür sein, dass Gil-Campos et al. (2012) keine signifikanten Unterschiede in Art und Anzahl der Mikroorganismen und in den Konzentrationen von kurzkettigen Fettsäuren sowie IgA der Fäzes fanden.

In einer Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Blanco-Rojo et al. (2022) wurden aus den Studien von Maldonado et al. (2012 und 2019) und von Gil-Campos et al. (2012) nur die durch Kaiserschnitt entbundenen Säuglinge betrachtet und der Frage nachgegangen, inwieweit sich bei diesen Säuglingen die Ernährung mit einer *L. fermentum* CECT5716-angereicherten Säuglingsnahrung im Vergleich zu Standard-Säuglingsnahrung auf die Inzidenz von gastrointestinalen und respiratorischen Infekten auswirkt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass von den schnittentbundenen Säuglingen diejenigen, die *L. fermentum* CECT5716-angereicherte Säuglingsnahrung erhalten hatten, signifikant seltener von Magen-Darm-Infektionen betroffen waren, als die mit Standard-Säuglingsnahrung ernährten. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird jedoch durch die im letzten Absatz dargestellten Sachverhalte eingeschränkt (s.o.).

In der oben beschriebenen GOLF III-Studie war der primäre Endpunkt die Häufigkeit von infektiösen Durchfallerkrankungen (definiert als ≥ 3 lose, wässrige Stühle im ersten Lebensjahr); als sekundäre Endpunkte wurden die Häufigkeit von anderen Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, Harnwegsinfektionen, Mittelohrentzündungen, Infektionen allgemein), Fieber und Behandlung mit Antibiotika sowie Stuhlparameter (Stuhleigenschaften, pH, IgA) erfasst. Die Infektionen wurden von den Eltern in ein Studientagebuch eingetragen und anschließend von den Studienärzten ausgewertet. Die Eltern erfassten dabei auch die Merkmale (Farbe, Menge, Konsistenz) des Stuhlgangs anhand der Amsterdam Infant Stool Scale in einem Tagebuch über einen Zeitraum von drei Tagen jeweils vor den Besuchen im Studienzentrum (Piloquet et al., 2024).

Weder in der primären Analyse noch in den Sensitivitätsanalysen wurde in GOLF III ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe in Bezug auf das Auftreten von Durchfall-Episoden festgestellt. Auch wurde kein Einfluss des Geburtsmodus oder des Stillens auf die Häufigkeit von Durchfall beobachtet. Lediglich das Bildungsniveau der Mütter hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Inzidenz, wobei bei Säuglingen von Frauen mit Hochschulabschluss seltener Durchfall-Episoden gemeldet wurden als bei Säuglingen von Müttern mit höherer Bildung. Eine explorative Post-hoc-Analyse ergab, dass der Anteil der Säuglinge, der mindestens einmal an Durchfall erkrankt war, in der Kontrollgruppe signifikant höher war als in der Referenzgruppe; dagegen wurde zwischen der Interventions- und der Referenzgruppe kein Unterschied beobachtet. Auch unterschieden sich die beiden Formula-Gruppen nicht im Zeitpunkt bzw. dem Alter bei der ersten Durchfall-Episode (Lagkouvardos et al., 2023). Zudem war bis zum Alter von 12 Monaten die Inzidenz anderer Infektionskrankheiten, einschließlich Atemwegsinfektionen sowie das Auftreten von Fieberepisoden und Behandlungen mit

Antibiotika, in der Kontrollgruppe höher als in der Interventionsgruppe, und in der Referenzgruppe am niedrigsten; es wurden jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Inzidenz zwischen den mit Formula gefütterten Gruppen festgestellt (Piloquet et al., 2024).

Betrachtet man nur die Infektionen der unteren Atemwege, so war die Inzidenz in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Gruppe mit Standardnahrung über die Dauer der 12-monatigen Beobachtungszeit signifikant niedriger. Bei den Infektionen der oberen Atemwege und Mittelohrentzündungen wurden dagegen keine signifikanten Unterschiede beobachtet; Harnwegsinfekte, die insgesamt sehr selten auftraten, wurden aus der Interventionsgruppe signifikant häufiger gemeldet (n=10; 4,7 %) als aus der Kontrollgruppe (n=3; 1,4 %). Schließlich wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der durchschnittlichen Dauer von Infektionskrankheiten sowie in der Häufigkeit von Fieberepisoden und der Behandlungen mit Antibiotika beobachtet (Piloquet et al., 2024).

Darüber hinaus wurden in der Studie Mikrobiota-Untersuchungen von den im Alter von 4 und 12 Monaten gesammelten Stuhlproben durchgeführt: Es zeigte sich, dass die Interventionsgruppe erhöhte relative Häufigkeiten von Bifidobakterien (im Alter von 4 und 12 Monaten) und eine geringere relative Verbreitung von *Blautia* spp. und *Ruminococcus gnavus*-verwandten Bakterien (im Alter von 4 Monaten) aufwies. Zudem wurden in der Interventionsgruppe geringere Konzentrationen an Buttersäure in den Fäzes gemessen. Das Mikrobiom und die Stuhlcharakteristika der Interventionsgruppe war damit nach Aussage von Lagkouvardos et al. (2023) dem von gestillten Säuglingen ähnlicher. Unabhängig von der Gruppenzuteilung stieg der pH-Wert der Fäzes mit dem Alter an. Ein Vergleich der nahrungsgefüütterten Gruppen ergab im Alter von 4 Monaten einen signifikanten Unterschied im pH-Wert zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Im Alter von 12 Monaten war dieser Unterschied nicht mehr signifikant. Darüber hinaus reduzierte sich die Konzentration des fäkalen sekretorischen IgA mit dem Alter und war im Alter von 12 Monaten in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Bei beiden Parametern lagen Interventions- und Referenzgruppe näher beieinander als Kontroll- und Referenzgruppe (Piloquet et al., 2024).

Piloquet et al. (2024) führen selbst einige Limitationen der Studie auf: So kann ein „carry-over“-Effekt des anfänglichen Stillens nicht ausgeschlossen werden, da die Historie des Stillens in den ersten Lebenswochen vor Beginn der Studie nicht als Ausschlusskriterium festgelegt wurde. Weiterhin wurden die Einführung und Art der Beikost (etwa im Alter von 4 Monaten) nicht als potentielle Störgrößen miterfasst. Auch wurde die Referenzgruppe bei der Rekrutierung für die Studie nicht randomisiert.

Lagkouvardos et al. (2023) merken selbstkritisch an, dass sich kein kausaler Zusammenhang zwischen der Studiennahrung und den Stuhlmikrobiota-Eigenschaften belegen lässt – u. a. weil keine Untersuchung der Stuhlproben vor Beginn der Intervention durchgeführt wurde. Auch waren die Untersuchungen des Mikrobioms nur ein sekundärer Endpunkt. Darüber hinaus ist kritisch anzumerken, dass die Daten nicht für mögliche andere Einflussfaktoren (wie Geburtsmodus, Studienzentren, etc.) adjustiert wurden. Schließlich lässt sich aufgrund des Studiendesigns keine Aussage darüber treffen, ob die Ergebnisse anders ausfallen würden, wenn die Interventionsnahrung nur *L. fermentum* CECT5716 (anstelle von *L. fermentum* CECT5716 und GOS) enthalten hätte. Insofern lässt sich auch keine Aussage

darüber treffen, ob *L. fermentum* CECT5716 allein, GOS allein oder die Kombination von *L. fermentum* CECT5716 und GOS für die beobachteten Ergebnisse verantwortlich ist.

Insgesamt liefert die GOLF III-Studie Hinweise auf mögliche positive Effekte einer mit *L. fermentum* CECT5716 und GOS angereicherten Säuglingsnahrung auf die Stuhlparameter und das Mikrobiom. Allerdings lässt sich daraus kein positiver Gesundheitseffekt ableiten. Da in der Studie keine Interventionsgruppe mitgeführt wurde, die mit ausschließlich *L. fermentum* CECT5716-angereicherter Säuglingsnahrung ernährt wurde, kann kein Rückschluss darauf gezogen werden, ob die Beobachtungen auf den Zusatz von *L. fermentum* CECT5716 oder auf GOS oder eine Kombination aus beiden zurückzuführen sind. Auch wurde bei der Auswertung der Daten keine Adjustierung für mögliche andere Einflussfaktoren vorgenommen, so dass sich insgesamt nur schwer eine Kausalität zwischen der Studiennahrung und den untersuchten Endpunkten herstellen lässt. Die vorliegende Studie liefert somit keine verlässlichen Ergebnisse für die gesundheitliche Bewertung des Nutzens von Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung mit *L. fermentum* CECT5716 für gesunde Säuglinge.

Eine Recherche in der Datenbank der US National Library of Medicine zur Registrierung klinischer Studien⁴ ergab, dass 2019 eine weitere placebokontrollierte Multizentrumsstudie abgeschlossen wurde, in der Säuglingen zur Behandlung von Koliken *B. breve* CECT7263 (2×10^8 KbE/Tag) oder eine Mischung von *B. breve* CECT7263 (1×10^8 KbE/Tag) und *L. fermentum* CECT5716 (1×10^8 KbE/Tag) – jeweils in Pulverform – im Vergleich zu einem bei Blähungen und Völlegefühl üblicherweise verwendeten Arzneimittel (Simethicon) verabreicht wurde. Das Hauptziel der Studie war die Wirksamkeit von *B. breve* CECT7263 bzw. einer Kombination aus *L. fermentum* CECT5716 und *B. breve* CECT7263 im Vergleich zu Simethicon zu untersuchen. Die Studienergebnisse sind bislang nicht in einer Publikation in PubMed zu finden. Es lässt sich aber bereits auf Basis der in der Clinical-Trials-Datenbank hinterlegten Informationen feststellen, dass die in der Studie untersuchten Effekte *B. breve* CECT7263 allein oder in Kombination mit *L. fermentum* CECT5716, betrafen, und sich daraus kein verlässlicher Rückschluss auf die Wirksamkeit von *L. fermentum* CECT5716 zur Behandlung von Säuglingskoliken ableiten lässt.

Zusammenfassend gibt es auf Basis der zurzeit vorliegenden Studienergebnisse Hinweise, aber keine ausreichenden Belege für einen gesundheitlichen Nutzen von *L. fermentum* CECT5716-angereicherter Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung für die Ernährung von gesunden Säuglingen. Auch wurde in der aktuellen GOLF III-Studie kein positiver Effekt von mit *L. fermentum* CECT5716 und GOS angereicherter Säuglingsanfangs- und Folgenahrung auf den primären Endpunkt der infektiösen Diarrhöe im Säuglingsalter festgestellt. Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich zwar eine geringere Inzidenz von Infekten der unteren Atemwege, aber auch eine höhere Inzidenz von Harnwegsinfekten in der Interventionsgruppe. Da nur die Studie von Gil-Campos et al. (2012) ein Follow-up über drei Jahre beinhaltete (und in dieser Zeit keine weiteren Unterschiede zwischen den Studiengruppen beobachtet wurden), lassen sich aus Sicht des BfR keinerlei Rückschlüsse auf langfristige Effekte von *L. fermentum* CECT5716-angereicherter Säuglingsnahrung ziehen. Zudem enthielten die verwendete Studiennahrungen nicht nur *L. fermentum* CECT5716, sondern auch GOS, so dass unklar ist, ob die beobachteten Wirkungen auf den

⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03467334> (letzter Zugriff: 13.01.2026)

Zusatz von *L. fermentum* CECT5716 oder GOS oder der Kombination aus beiden zurückzuführen sind.

3.2 *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

L. reuteri DSM 17938 wurde durch Entfernung von zwei für Antibiotikaresistenz verantwortlichen Genen aus *L. reuteri* ATCC 55730 erzeugt und wird in der Literatur daher teilweise als Tochterstamm des ursprünglich aus Frauenmilch isolierten *L. reuteri* ATCC 55730 angesehen. Rosander et al. (2008) zeigten in einer *in-vitro*-Studie, dass sich *L. reuteri* DSM 17938 und *L. reuteri* ATCC 55730 gegenüber Säuren, Gallenflüssigkeit und Schleimhautbindung ähnlich verhalten. Darüber hinaus beobachteten sie in einer placebokontrollierten Humanstudie mit 16 erwachsenen Probanden, dass *L. reuteri* DSM 17938 auch *in vivo* ähnliche Eigenschaften aufweist wie *L. reuteri* ATCC 55730 (Rosander et al., 2008).

Trotz dieser und weiterer Daten aus wenigen, unkontrollierten Humanstudien mit erwachsenen Probanden, in denen eine vorübergehende Besiedlung des Darms mit *L. reuteri* DSM 17938 nach oraler Aufnahme von 10^9 KbE/Tag dieses Bakterienstammes über sieben bis 21 Tage gezeigt wurde (Dommels et al., 2009; Smith et al., 2011), bestehen weiterhin unterschiedliche Auffassungen darüber, ob *L. reuteri* DSM 17938 und *L. reuteri* ATCC 55730 als äquivalent betrachtet werden können. In diesem Zusammenhang weisen zum Beispiel Urbańska und Szajewska (2014) darauf hin, dass die Unsicherheit über die Bioäquivalenz der beiden Stämme dadurch genährt wird, dass bereits der Herstellungsprozess die Eigenschaften von probiotischen Bakterien beeinflussen kann, was von Grześkowiak et al. (2011) anhand von *Lactobacillus (L.) rhamnosus* GG gezeigt wurde.

Zusätzlich zu den Betrachtungen zur Äquivalenz der beiden Bakterienstämme wird zu bedenken gegeben, dass nach Kenntnis des BfR von den Studien, in denen insgesamt etwa 300 Säuglinge placebokontrolliert über 5 bis 28 Tage bzw. in einer Studie über zwölf Monate mit 10^8 - 10^{11} KbE *L. reuteri* ATCC 55730 pro Tag supplementiert wurden, nur eine (Weizman und Alsheikh, 2006) mit dem primären Ziel durchgeführt worden war, die Sicherheit von *L. reuteri* ATCC 55730 bei Säuglingen zu untersuchen. Alle anderen Studien zielten darauf ab, Erkenntnisse über die Wirksamkeit dieses Bakterienstammes zur Therapie von – meist gastrointestinalen – Erkrankungen zu gewinnen. Negative Effekte wurden nicht beobachtet (Forsberg et al., 2013; Roos et al., 2013; Abrahamsson et al., 2013; Abrahamsson et al., 2007; Weizman und Alsheikh, 2006; Connolly et al., 2005 (Teilkollektiv aus Abrahamsson et al., 2007)).

3.2.1 Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938 für gesunde Säuglinge

Zur Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung liegen Ergebnisse aus drei Interventionsstudien mit gesunden Säuglingen vor:

Bei Cekola et al. (2015) wurden in den ersten 14 Tagen nach der Geburt 84 Säuglinge über etwa vier Monate mit einer *L. reuteri* DSM 17938-angereicherten Studiennahrung (10^6 KbE/g bzw. 10^8 KbE/Tag) und 79 mit einer vergleichbaren Säuglingsnahrung ohne Probiotika (Kontrollgruppe) ernährt. Die Drop-out-Rate lag bei 29 %. Zwischen den beiden Gruppen wurden keine Unterschiede in der Verträglichkeit der Nahrungen, im Wachstum der Säuglinge und in den untersuchten Stuhlparametern festgestellt. Auch die Zahl der Säuglinge mit unerwünschten Effekten war in beiden Gruppen vergleichbar hoch; allerdings wurden in

der Interventionsgruppe 13 und in der Kontrollgruppe lediglich sechs der registrierten Effekte als wahrscheinlich mit der Studiennahrung assoziiert eingestuft (Cekola et al., 2015).

In einer weiteren Studie von Lee et al. (2015) wurden 140 Säuglinge innerhalb der ersten 14 Tage nach der Geburt rekrutiert und bis zum Alter von sechs Monaten entweder mit einer Säuglingsanfangsnahrung mit Zusatz von *L. reuteri* DSM 17938 (n=68) oder einer Kombination aus *L. reuteri* DSM 17938 und einer Mischung aus Fructooligosacchariden (FOS) und GOS (n=72) ernährt. Beide Nahrungen enthielten *L. reuteri* in Konzentrationen, die zu Gesamtaufnahmen von 10^8 KbE pro Tag führten. Primäres Ziel der Studie war es, die Gewichtsentwicklung bis zum Alter von vier Monaten zu untersuchen. Neben dem Körpergewicht wurden in regelmäßigen Abständen weitere anthropometrische Maße (Länge und Kopfumfang), die Verträglichkeit der Nahrung sowie eventuelle unerwünschte Effekte und Erkrankungshäufigkeiten erfasst. Zudem wurden im Alter von zwei Monaten D- und L-Laktat im Urin sowie die Bakterienzusammensetzung der Fäzes analysiert. Nach Aussage der Autorinnen und Autoren wurden zwischen den Gruppen keine Unterschiede in der Gewichtszunahme und anderen anthropometrischen Maßen sowie in der Verträglichkeit der Nahrungen festgestellt. Auch war die Ausscheidung von D- und L-Laktat in beiden Gruppen vergleichbar (D-Laktat: im Mittel 3 bzw. 4 mmol/mol Kreatinin; L-Laktat: im Mittel 58 bzw. 66 mmol/mol Kreatinin). In der *L. reuteri*- + GOS/FOS-Gruppe traten 14 Fälle von schweren unerwünschten Effekten auf; in der Gruppe ohne GOS/FOS waren es sieben. Insgesamt wurden in beiden *L. reuteri*-Gruppen fünf Fälle von bakterieller Lungenentzündung sowie einzelne Fälle von Atemwegs- und Harnwegsinfektionen registriert. Es ist kritisch anzumerken, dass die Studie keine Kontrollgruppe ohne Probiotika-Exposition beinhaltete. Mit Blick auf die Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung können daher aus dieser Studie keine zuverlässigen Schlussfolgerungen gezogen werden.

Schließlich führten Papagaroufalis et al. (2014) eine Studie durch, in der 88 Säuglinge innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt rekrutiert und - nach randomisierter Zuordnung (stratifiziert nach Geburtsmodus und Geschlecht) zur Interventions- oder Placebogruppe - für 28 Tage mit *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung ($1,2 \times 10^6$ KbE pro ml Nahrung) oder einer Standardsäuglingsnahrung ohne Probiotikazusatz ernährt wurden. Nach sieben, 14 und 28 Tagen wurden die D- und L-Laktatkonzentrationen im Urin sowie anthropometrische Parameter gemessen und Angaben der Eltern zu Stuhlfrequenz und -konsistenz erfasst. Außerdem wurden nach 14 und 112 Tagen die Bakterienkonzentrationen im Stuhl analysiert. Nachbeobachtungen wurden nach 112 und 168 Tagen durchgeführt. Bis zum 112. Tag wurden von den Eltern die Nahrungsaufnahme und -verträglichkeit, die Stuhlfrequenz und -konsistenz sowie das Schlafverhalten und eventuelle unerwünschte gesundheitliche Effekte in einem Tagebuch dokumentiert. In beiden Gruppen schieden acht bzw. neun von je 44 Säuglingen bereits vor dem 28. Tag aus, so dass 71 Säuglinge – 36 in der Interventions- und 35 in der Kontrollgruppe – in die Auswertung einbezogen wurden. Bei 60 % der Verum-Gruppe (gegenüber 30 % der Kontrollgruppe) wurden Milchsäurebakterien im Stuhl detektiert, jedoch keine Angabe dazu gemacht, wie hoch der Anteil der Kinder war, bei denen *L. reuteri* nachgewiesen wurde. Die Interventionsgruppe wies insgesamt signifikant höhere Konzentrationen an Bifidobakterien, Milchsäurebakterien und *L. reuteri* auf. Es wurden keine Unterschiede im Wachstum und im Schlaf- und Schreiverhalten der Kinder beobachtet. Auch wurden keine Unterschiede in der Stuhlfrequenz, wohl aber in der Stuhlkonsistenz (in der Verum-Gruppe häufiger weiche Stühle) und in der Häufigkeit von Spucken (seltener in der Verum-Gruppe) festgestellt. Nach Aussage der Autorinnen und Autoren waren die D- und L-Laktatkonzentrationen in beiden Gruppen nach 14 Tagen

vergleichbar. Da die Werte lediglich als log-transformierte Mittelwerte angegeben wurden, lassen sich die gemessenen Konzentrationen nicht bewerten. Auch ist die von Papagaroufalis et al. (2014) behauptete Vergleichbarkeit der Laktatkonzentrationen zwischen beiden Gruppen anhand der publizierten Werte nicht nachvollziehbar.

Zwei weitere Interventionsstudien wurden mit dem primären Ziel durchgeführt, die Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938 bei Säuglingen mit Koliken (n=20) (Fatheree et al., 2017) bzw. bei Kindern im Alter zwischen zwei und fünf Jahren mit einer hohen Prävalenz von Durchfallerkrankungen (n=60) (Kosek et al., 2019) zu untersuchen. In beiden Studien wurde *L. reuteri* DSM 17938 in öliger Suspension in Dosierungen von 10^8 KbE/Tag über 5 bzw. 42 Tage verabreicht. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen im Hinblick auf die untersuchten Laborparameter und das Auftreten von unerwünschten Effekten, aber auch in Bezug auf eine Reihe von Krankheiten sowie der durch Koliken bedingten Schrei- und Unruhezeiten (Fatheree et al., 2017) sowie von Durchfällen, Fieber und anderen Symptomen (Kosek et al., 2019) festgestellt.

Eine Reihe von weiteren kontrollierten Interventionsstudien mit *L. reuteri* DSM 17938 wurden mit dem Ziel durchgeführt, die Beschwerden von Säuglingen mit Koliken zu lindern (siehe 3.2.2). Auch in diesen Studien wurden keine negativen Effekte auf das Wachstum oder die Gesundheit der Säuglinge beobachtet. Die Einnahme von 10^8 KbE *L. reuteri* DSM 17938 erfolgte jedoch in den meisten dieser Studien nur über einen Zeitraum von drei Wochen. Außerdem wurden die Mikroorganismen auch in diesen Studien nicht als Bestandteil von Säuglingsnahrung, sondern in Form einer öligen Suspension verabreicht und die Säuglinge ansonsten ausschließlich gestillt.

Zusammenfassend liefern die vorliegenden Studienergebnisse Hinweise darauf, dass *L. reuteri* DSM 17938 in den eingesetzten Dosierungen in öliger Suspension über einen Zeitraum von bis zu sechs Wochen oder als Bestandteil von Säuglingsnahrung über vier Monate von Säuglingen gut vertragen wird. Allerdings ist die Datenbasis zur Bewertung der Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung begrenzt. In den bislang durchgeführten Studien wurden keine negativen Effekte auf das Wachstum gesunder Säuglinge beobachtet. In einigen Fällen traten jedoch unerwünschte Wirkungen und teilweise schwere Erkrankungen auf, deren ursächlicher Zusammenhang mit dem Einsatz des Bakterienstamms weder belegt noch vollständig ausgeschlossen werden kann. Einschränkend ist festzustellen, dass keine Langzeitstudien oder Nachuntersuchungen zu den Studien durchgeführt wurden. Angesichts dessen sind für eine zuverlässige Bewertung der (Langzeit-)Sicherheit des routinemäßigen Einsatzes von *L. reuteri* DSM 17938 in Säuglingsnahrung für gesunde Säuglinge weitere kontrollierte Studien mit ausreichend langer Studiendauer und Nachbeobachtungszeit notwendig.

3.2.2 Möglicher Nutzen von *L. reuteri* DSM 17938 für gesunde Säuglinge

3.2.2.1 Prävention von Durchfallerkrankungen

Kontrollierte Interventionsstudien

Gutiérrez-Castrellón et al. (2014) untersuchten in einer kontrollierten Interventionsstudie bei Säuglingen und Kleinkindern, die in Kindertagesstätten in Mexiko betreut wurden, die Wirkung von *L. reuteri* DSM 17938 auf das Auftreten und die Dauer von Durchfallerkrankungen. In vier Tagesstätten wurden insgesamt 336 Kinder im Alter von sechs bis 36 Monaten rekrutiert. Sie erhielten pro Tag fünf Tropfen einer öligen Suspension mit *L. reuteri* (1×10^8 KbE/Tag) (n=168) oder Placebo (n=168). Die Intervention erfolgte über zwölf Wochen. Danach wurden die Daten von allen 336 Kindern ausgewertet: In der *L. reuteri* DSM 17938-Gruppe wurde eine signifikant geringere Häufigkeit und Dauer von Durchfallerkrankungen und Atemwegsinfektionen sowie weniger Fehltag in der Betreuungseinrichtung, seltenere Arztbesuche und seltenere Antibiotikagaben registriert. Es wurden keine Unterschiede in Gewicht, Größe und Stuhlfrequenz beobachtet. Zu beachten ist, dass die Altersspanne der Kinder (sechs bis 36 Monate) sehr groß war und auch Kleinkinder beinhaltete. Außerdem wurden keine Angaben zum Randomisierungsverfahren gemacht. Da die Studie in Mexiko durchgeführt wurde und die Probiotika nicht mit Säuglingsnahrung, sondern in Form einer öligen Suspension verabreicht wurden, lassen sich die Ergebnisse nicht auf in Deutschland verwendete Säuglingsnahrungen mit *L. reuteri* DSM 17938-Zusatz übertragen.

In einer anderen Interventionsstudie von Garofoli et al. (2014) wurden 40 gesunde, gestillte Säuglinge in den ersten drei Tagen nach der Geburt rekrutiert und für 28 Tage mit *L. reuteri* DSM 17938 in öliger Suspension (10^8 KbE in fünf Tropfen) (n=20) oder Placebo (n=20) supplementiert, um den Effekt auf das Auftreten von gastrointestinalen Infekten zu untersuchen. Die Eltern wurden gebeten, die täglichen Schreizeiten in Minuten, die Stuhlfrequenz und -konsistenz, das Auftreten von Reflux-Symptomen und adverse Effekte zu dokumentieren. Am Ende der Interventionszeit, nach 28 Tagen, wurden alle Säuglinge untersucht und verschiedene Wachstumsparameter gemessen sowie Magen-Darm-Erkrankungen erfasst. Außerdem wurden Speichelproben genommen, um die Konzentration an sekretorischem (s)IgA zu bestimmen. Zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurden keine Unterschiede im Wachstum, in den Schreizeiten und der Stuhlfrequenz/-häufigkeit festgestellt und vergleichbare sIgA-Konzentrationen gemessen. Drei Säuglinge der Kontrollgruppe waren allerdings mit einem Arzneimittel gegen gastrointestinale Beschwerden behandelt worden. Ferner wurden über die Zeit der Intervention in der Verum-Gruppe signifikant seltener Symptome von Reflux beobachtet. Da sich die Studiengruppen hochsignifikant in der Geschlechterverteilung unterschieden (Anteil männlicher Säuglinge in der Verum- und Kontrollgruppe: 20 versus 70 %), wurde zusätzlich untersucht, ob das Auftreten der Refluxsymptome eventuell vom Geschlecht der Kinder beeinflusst worden sein könnte. Die zu diesem Zweck durchgeführte geschlechtsspezifische Auswertung ergab, dass männliche Säuglinge tatsächlich häufiger als weibliche von Reflux betroffen waren. Obwohl dieser Unterschied nicht signifikant war, deuten die Daten darauf hin, dass das Geschlecht der Kinder – entgegen der Behauptung von Garofoli et al. (2014) – gegebenenfalls doch einen Einfluss auf den Behandlungseffekt gehabt haben könnte. Unerwünschte Effekte auf das Wachstum und die Gesundheit der Kinder wurden nicht beobachtet. Da *L. reuteri* nur für kurze Zeit und in Tropfenform verabreicht wurde, lassen

sich die Ergebnisse nicht auf die routinemäßige Verwendung von *L. reuteri*-angereicherter Säuglingsnahrung übertragen.

Beobachtungsstudien

Das Happy Tummy Consortium führte eine multizentrischen Querschnittsstudie in sechs Ländern (Ägypten, Pakistan, Philippinen, Indonesien, Malaysia und Indien) durch. Müttern mit Säuglingen im Alter von 6 bis 16 Wochen wurden hierzu im Rahmen von Routineuntersuchungen zwei Fragebögen ausgehändigt – ein Infant Gastrointestinal Symptom Questionnaire (IGSQ), der für die Woche vor der Datenerhebung zu beantworten war, und ein Fragebogen zu Ernährungsgewohnheiten und zur Darmgesundheit (FPGCQ), der einen längeren Zeitraum von etwa 80 Tagen (= Lebensalter der einbezogenen Säuglinge) umfasste. Teilnahmeberechtigt waren augenscheinlich gesunde (d. h. ohne akute, aktuelle oder chronische Erkrankungen, die eine ärztliche Nachsorge erforderlich machten, und ohne Nahrungsmittelallergien) Säuglinge. Die Säuglinge mussten zum Zeitpunkt der Rekrutierung entweder mindestens zwei Wochen lang ausschließlich/überwiegend gestillt oder mit nur einer Marke von Säuglingsnahrung gefüttert worden sein. Wenn 75 % oder mehr der täglichen Mahlzeiten der letzten zwei Wochen aus Muttermilch bestanden, wurden die Säuglinge als gestillt eingeordnet; wenn 75 % oder mehr dieser täglichen Mahlzeiten aus einer Säuglingsnahrung bestanden, wurden die Säuglinge der Säuglingsnahrungs-Gruppe zugeordnet. Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der gastrointestinalen (GI)-Toleranz von gestillten im Vergleich zu nicht gestillten Säuglingen, anhand der Beantwortung des IGSQ-Fragebogens. Der IGSQ war ein validierter Fragebogen, aus dessen Beantwortung von 13 Einzelfragen ein Score berechnet wurde, der von 13 bis 65 reichte, wobei höhere Werte größere Beschwerden anzeigen. Das sekundäre Ziel der Studie bestand darin, eine Untergruppe von Säuglingen, die mit Prä- und/oder Probiotika-angereicherter Säuglingsnahrung ernährt wurden, mit denen zu vergleichen, die eine nicht angereicherte Säuglingsnahrung erhalten hatten oder gestillt wurden. Dafür wurden Informationen über Fütterungspraktiken, Koliken und 24-Stunden-Stuhlcharakteristika per Fragebogen (FPGCQ) erfasst (Happy Tummy Consortium et al., 2022).

In die Studie wurden 2796 Säuglinge einbezogen (760 gestillte und 2036 mit Säuglingsnahrung ernährte), davon 1500, die mit Säuglingsnahrung mit Zusatz von „Präbiotika“ und/oder „Probiotika“ (SN-PP) ernährt wurden und 501, die eine Säuglingsnahrung ohne derartige Zusätze (SN) erhielten.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die mit SN ernährten Säuglinge im Vergleich zu gestillten keine schlechtere GI-Toleranz aufwiesen und dass die SN-PP-Gruppe im Vergleich zur SN-Gruppe positivere GI- und Stuhlcharakteristika aufwies, weniger Säuglingskoliken hatte und den gestillten Säuglingen diesbezüglich ähnlicher war (Happy Tummy Consortium et al., 2022).

Da in der Studie auch die Marken der verwendeten Säuglingsnahrungen erfasst wurden, konnte eine sekundäre Datenanalyse durchgeführt werden, in die diejenigen Säuglinge aus der SN-PP-Gruppe einbezogen wurden, die mit einer Säuglingsnahrung mit *L. reuteri* DSM 17938 ernährt worden waren (SN-LR) (Happy Tummy Consortium et al., 2023). Die Analyse wurde für 470 SN-LR-, 501 SN- und 760 gestillte Säuglinge durchgeführt. Der Anteil der per Kaiserschnitt entbundenen Säuglinge war in der SN-Gruppe signifikant höher ($p < 0,01$) und die Bildung der Mutter in der SN-LR signifikant niedriger ($p < 0,01$); auch unterschieden sich die beiden Gruppen in den anthropometrischen Maßen (Gewicht, Länge und Kopfumfang

waren zur Geburt und zum Zeitpunkt der Untersuchung in der SN-LR-Gruppe geringer als in der SN-Gruppe) signifikant (Happy Tummy Consortium et al., 2023).

Die statistischen Analysen der aus den IGSQ-Fragebögen generierten Scores wurden für Studienort, Alter und Geschlecht der Säuglinge, die Art der Entbindung, die Vorgeschichte von GI-Erkrankungen der Eltern und die Bildung der Mutter adjustiert. Die Auswertung ergab, dass der mittlere adjustierte IGSQ-Score in der SN-LR-Gruppe bei $22,17 \pm 0,39$, bei gestillten Säuglingen bei $22,34 \pm 0,30$ und in der SN-Gruppe bei $23,41 \pm 0,37$ lag. Die Scores der Referenz- und der SN-LR-Gruppe lagen somit unter dem von den Autoren und Autorinnen definierten Schwellenwert von 23, während der in der SN-Gruppe darüber lag (Happy Tummy Consortium et al., 2023). Daraus schloss das Konsortium auf eine bessere GI-Toleranz in der Gruppe, die mit *L. reuteri*-angereicherter Säuglingsnahrung ernährt wurde (Happy Tummy Consortium et al., 2023).

Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es aus Sicht des BfR zu beachten, dass die für die Definition des Schwellenwerts von 23 herangezogene Studie von Riley et al. (2015), in der der IGSQ-Fragebogen auch validiert wurde, einen Wert von 30 als Grenzwert definierte, ab dem es sich um klinisch bedeutsame Verdauungsprobleme handeln könnte. Wendet man diese Logik auf die Unterschiede zwischen den in der Studie betrachteten Gruppen an, so lässt sich feststellen, dass die beobachteten statistischen Unterschiede zwischen den IGSQ-Scores klinisch nicht relevant sind.

Bei Betrachtung der einzelnen IGSQ-Items zeigte sich, dass die SN-LR-Gruppe weniger harten Stuhl und signifikant weniger Spuckepisoden mit geringeren Spuckmengen und weniger Aufregung während des Spuckens sowie kürzere Schreizeiten pro Tag hatte als die SN-Gruppe. In allen anderen Punkten wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet, so dass das Bild insgesamt uneindeutig erscheint. Mit Blick auf die sekundären Endpunkte (FPGCQ-Fragebogen) wurde festgestellt, dass die Stuhlkonsistenz bei SN-LR-Säuglingen im Durchschnitt niedriger (also der Stuhl weicher) und Schwierigkeiten beim Stuhlgang geringer waren als in der SN-Gruppe. Von einem Arzt bestätigte Koliken traten sowohl in der Woche vor der Datenerhebung, als auch insgesamt im Laufe der Lebenszeit der Säuglinge bei SN-LR-Kindern signifikant seltener auf als bei SN-Kindern (Happy Tummy Consortium et al., 2023).

Bei der Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, in die Mutter-Kind-Paare ohne Randomisierung und Verblindung rekrutiert und einmalig Fragebögen zu bestimmten Merkmalen der Säuglinge zu beantworten hatten. Es bleibt dabei offen, aus welchen Gründen die eine oder andere Säuglingsnahrung eingesetzt, gestillt oder nicht gestillt wurde. Auch ist zu berücksichtigen, dass das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Rekrutierung und Datenerhebung bei etwa 80 Tagen lag. Das heißt, die in der Studie ermittelten Daten betreffen Säuglinge in den ersten 3 Monaten, von denen sich der IGSQ-Fragebogen lediglich auf die Woche vor der Rekrutierung bezog. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass es sich um eine sekundäre Analyse einer Beobachtungsstudie handelte und das Studiendesign daher nicht a priori für die hier untersuchten spezifischen Ergebnisse geeignet war. Schließlich wurde die Studie in Ägypten, Pakistan, Philippinen, Indonesien, Malaysia und Indien durchgeführt – also Ländern, in denen die Rahmenbedingungen nicht mit denen in Deutschland vergleichbar sind und somit unklar ist, ob die Ergebnisse auf die hiesige Situation übertragbar sind.

Zwei weitere Multizentrums-Beobachtungsstudien wurden von Vandenplas et al. (2021) und Chouraqui et al. (2023) durchgeführt:

Vandenplas et al. (2021) rekrutierten von Mai bis Dezember 2020 insgesamt 196 nicht gestillte Säuglinge unter 4 Monaten (Durchschnittsalter: 1,5 Monate), die in 51 Kinderarztpraxen in Belgien wegen Regurgitation und/oder Verstopfung und/oder aufgrund von längeren Schreiepisoden vorgestellt wurden. Mit Eintritt in die Studie erhielten die Eltern eine Studiennahrung auf Basis von partiell hydrolysiertem Molkenprotein, die GOS und Fruktooligosaccharide (FOS) (0,4 g/100 ml) im Verhältnis 1 : 10 sowie *L. reuteri* DSM 17938 enthielt und darüber hinaus höhere Gehalte an Stärke (2,2 g/100 ml) und Magnesium (8,37 mg/100 ml) als Standard-Säuglingsnahrung. Die Intervention dauerte lediglich 14 Tage. Zu Beginn sowie an den Tagen drei und sieben sollten die Eltern Fragebögen beantworten; am Tag 14 (+ 2) war ein Arztbesuch geplant. Der Fragebogen, mit dem die Ausgangssituation der Säuglinge erfasst wurde, war ursprünglich zur quantitativen Bewertung von zwei extensiv hydrolysierten Säuglingsnahrungen für Säuglinge mit Kuhmilchproteinallergie entwickelt worden, weshalb der aus den Antworten berechnete Score als „Cow Milk-associated Symptom Score“ (CoMiSS) angegeben wurde. Säuglinge wurden immer dann als potenzielle Probanden betrachtet, wenn der CoMiSS-Score bei mindestens zwei der Symptome Schreidauer, Regurgitationshäufigkeit und -volumen, Stuhlfrequenz und -konsistenz über vier lag. Die in die Studie aufgenommenen Säuglinge sollten in der Vergangenheit keine Nahrungsergänzungsmittel, mit Ausnahme von Vitaminen, und keine Lebensmittel für spezielle medizinische Zwecke erhalten haben; auch sollten sie nicht mit Laxanzien oder Antibiotika behandelt worden sein oder im Verdacht stehen, von einer Kuhmilchallergie betroffen zu sein. Als primärer Endpunkt wurde die Linderung der o. g. Symptome definiert (Vandenplas et al., 2021). Zum Ende der Intervention nach 14 Tagen, lagen für 171 von 196 Säuglingen (87 %) vollständige Daten vor, die per Protokoll ausgewertet wurden. Nach Angabe von Vandenplas et al. (2021) verringerte sich der CoMiSS-Score ab Tag 3 bis zum Tag 14 statistisch signifikant.

Abgesehen davon, dass es sich bei dieser Studie um eine unkontrollierte Intervention handelte, in die keine Vergleichsgruppe mit Standard-Säuglingsnahrung einbezogen wurde, weist die Studie erhebliche methodische Mängel auf: So war nahezu die Hälfte der einbezogenen Säuglinge (46,9 %) vor Studienbeginn für eine gewisse Zeit (im Mittel: 29,8 Tage) gestillt worden. Ein Teil der Säuglinge war – entgegen den zuvor definierten Einschlusskriterien – mit Antibiotika (2,0 %) oder mit anderen Medikamenten (Antimykotika (1,5 %), Säureblocker (1,0 %), Analgetika (0,5 %) oder Präparaten gegen Verdauungsprobleme (3,6 %)) behandelt worden. Zudem hatten 30 Säuglinge während der zweiwöchigen Intervention zusätzlich Medikamente zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen erhalten. Schließlich wurden über den CoMiSS-Fragebogen nicht nur die studienrelevanten, sondern auch Haut- und Atemwegssymptome erfasst. Demnach wiesen 18 Säuglinge (9,2 %) eine atopische Dermatitis und 30 Säuglinge (15,3 %) Atemwegssymptome auf. Auch wenn sich anhand der publizierten Daten nicht bewerten lässt, in welchem Maße diese beiden Symptome oder die anderen genannten Faktoren zu der über die Studienzeit hinweg beobachteten Abnahme der Scores beigetragen haben, lässt sich nicht ausschließen, dass der CoMiSS-Score dadurch beeinflusst wurde. Insgesamt lässt sich aus der Studie von Vandenplas et al. (2021) kein Rückschluss auf die Wirksamkeit der verwendeten Studiennahrung – und insbesondere nicht auf einen gesundheitlichen Nutzen von *L. reuteri* DSM 17938 in Säuglingsnahrung ziehen.

Zur Prävention von im Krankenhaus erworbenen Durchfallerkrankungen erwiesen sich *L. reuteri* DSM 17938-Tropfen in unterschiedlichen Konzentrationen (4×10^8 oder 10^9 KbE/Tag) bei hospitalisierten Säuglingen und Kleinkindern als unwirksam (Urbańska et al., 2016).

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der vorliegenden Studiendaten keine hinreichende Evidenz für einen gesundheitlichen Nutzen der Verwendung von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung zur Prävention von Durchfallerkrankungen bei Säuglingen ableiten.

3.2.2.2 Prävention von Koliken, Reflux und Verstopfung

Indrio et al. (2014) führten eine Interventionsstudie durch, um die Möglichkeit des Einsatzes von *L. reuteri* DSM 17938 zur Prävention von Koliken, Reflux und Konstipation bei gesunden Säuglingen zu untersuchen. In die Studie wurden 554 Säuglinge innerhalb der ersten Woche nach der Geburt einbezogen und nach Randomisierung (stratifiziert nach Geschlecht und Gestationsalter) über 90 Tage entweder mit *L. reuteri* DSM 17938 in öliger Suspension (10^8 KbE pro Tag) oder einem ansonsten identischen Placebo supplementiert. Nach einem und nach drei Monaten wurden die Daten von 468 Säuglingen (15 % Drop-out) ausgewertet. Es wurde festgestellt, dass die Verum-Gruppe nach einem Monat signifikant geringere Schreizeiten und eine signifikant höhere Stuhlfrequenz und nach drei Monaten zusätzlich seltener Reflux-Symptome aufwies. Die Ergebnisse deuten auf einen positiven Effekt von *L. reuteri* DSM 17938 – verabreicht in öliger Suspension – auf die gastrointestinalen Funktionen der Säuglinge hin. Kritisch anzumerken ist, dass das Gestationsalter und das durchschnittliche Geburtsgewicht der Säuglinge in der Probiotika-Gruppe signifikant höher waren als in der Kontrollgruppe und dass in der Probiotika-Gruppe mehr Säuglinge vaginal entbunden und gestillt worden waren. Ob diese Unterschiede das Studienergebnis verzerrt haben könnten, ist unklar. Ungeachtet dessen lassen sich aus der Gabe von *L. reuteri* DSM 17938 als Supplement keine zuverlässigen Rückschlüsse auf gesundheitliche Effekte der Verwendung dieses Bakterienstamms in Säuglingsnahrung ziehen.

In einer anderen bereits oben erwähnten Studie von Cekola et al. (2015) wurden auch Parameter zur Stimmung der Säuglinge (Zufriedenheit und Schreiverhalten) und zum Schlafverhalten (Durchschlafdauer) erfasst, aus denen gegebenenfalls Rückschlüsse auf das Auftreten von Koliken gezogen werden könnten. Es wurden jedoch keine Unterschiede in diesen Parametern festgestellt, so dass sich auch aus dieser Studie kein präventiver Effekt einer *L. reuteri* DSM 17938-angereicherten Säuglingsnahrung auf das Auftreten von Säuglingskoliken ableiten lässt (Cekola et al., 2015).

Savino et al. (2015) führten eine Studie mit 105 Säuglingen durch, die in den ersten 14 Tagen nach der Geburt rekrutiert wurden und bis zum Alter von drei Monaten von ihren Eltern zu Hause entweder *L. reuteri* DSM 17938-Tropfen in Kombination mit Vitamin D (n=55) oder nur Vitamin D (n=58) erhielten. In beiden Gruppen wurden zu Studienbeginn 90 % der Säuglinge ausschließlich gestillt. Im Alter von drei Monaten wurde festgestellt, dass die *L. reuteri* DSM 17938-Gruppe seltener Mittel gegen Koliken erhalten hatte und Mütter dieser Gruppe seltener wegen Koliken des Kindes beim Arzt angerufen hatten als in der Vitamin-D-Gruppe. Außerdem war die Anzahl der Säuglinge, die noch ausschließlich gestillt wurden, in der *L. reuteri*-Gruppe höher als in der Vitamin-D-Gruppe. Auch die Ergebnisse dieser methodisch mangelhaften Studie (u. a. war die Zuordnung zu einer der beiden Gruppen für die Eltern und den behandelnden Arzt nicht verblindet) liefern Hinweise, jedoch keine

zuverlässigen Belege für einen Nutzen von *L. reuteri* DSM 17938 zur Prävention von Koliken bei gestillten Säuglingen.

Zusammenfassend liegen keine hinreichenden wissenschaftlichen Belege dafür vor, dass eine *L. reuteri* DSM 17938-angereicherte Säuglingsnahrung bei gesunden Säuglingen das Risiko für Koliken, Reflux und Verstopfung verringert.

3.2.2.3 Behandlung von Koliken, Reflux, Verstopfung oder Durchfallerkrankungen

a) Koliken

Savino et al. (2010) untersuchten in einer kontrollierten Interventionsstudie, ob die Supplementierung von *L. reuteri* DSM 17938 die Beschwerden und das Schreiverhalten – bei ansonsten gesunden Säuglingen mit Koliken (gemessen an der Schreihäufigkeit: drei Tage/Woche oder häufiger und Schreidauer: drei Stunden/Tag oder länger) – positiv beeinflusst. Dafür wurden 50 ausschließlich gestillte Säuglinge im Alter von zehn bis 60 Tagen über 21 Tage mit 10^8 KbE *L. reuteri* DSM 17938 pro Tag (in einer Mischung mit Sonnenblumenöl) supplementiert. Nach 21 Tagen wurde in der Interventionsgruppe eine signifikant verminderte Schreidauer und eine um 50 % verringerte Schreifrequenz festgestellt. Die Behandlung führte darüber hinaus zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration von *Lactobacilli* mit Nachweis von *L. reuteri* DSM 17938 in zwölf von 13 Fäzesproben der Interventionsgruppe und zu einer Verringerung der *E. coli*-Konzentration in der Interventionsgruppe. Im Wachstum (Gewicht, Länge, Kopfumfang) der Kinder wurden bis zum Ende der Studie keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Auch bestanden keine Unterschiede in der Stuhlfrequenz sowie in der Häufigkeit von Verstopfung und Spucken, und es wurden keine adversen Effekte im Zusammenhang mit der Supplementierung beobachtet (Savino et al., 2010).

Auch Chau et al. (2015), Mi et al. (2015) und Szajewska et al. (2013) berichteten aus placebokontrollierten Interventionsstudien mit 52, 42 bzw. 80 ausschließlich oder überwiegend gestillten, gesunden Säuglingen, positive Effekte von *L. reuteri* DSM 17938 in Tropfenform (1×10^8 KbE/Tag) nach Anwendung über 21 Tage. Die Ergebnisse dieser drei Studien liefern jedoch aufgrund von methodischen Mängeln (kleine Studiengruppen, unklare oder keine Verblindung, subjektive und nicht vergleichbare Endpunkte: Verringerung der Schreizeiten pro Tag oder über die gesamte Zeit der Intervention) keine hinreichenden Belege dafür, dass *L. reuteri* DSM 17938 erfolgreich zur Behandlung von Koliken eingesetzt werden kann.

Eine weitere Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von *L. reuteri* DSM 17938 in Tropfenform zur Behandlung von Koliken wurde von Sung et al. (2014) durchgeführt. Dafür wurden 167 Säuglinge mit Symptomen einer Kolik (nach Wessel-Kriterien) innerhalb der ersten drei Lebensmonate rekrutiert und über einen Zeitraum von einem Monat entweder mit fünf Tropfen *L. reuteri* in öliger Suspension ($0,2 \times 10^8$ KbE pro Tropfen) oder einem ansonsten identischen Placebo behandelt. Das Verhalten der Säuglinge (Schreiphasen und Phasen von Ruhelosigkeit) wurde von den Eltern täglich dokumentiert und jeweils nach sieben, 14, 21 und 28 Tagen ausgewertet; eine Nachbeobachtung fand nach sechs Monaten statt. Außerdem wurde nach 28 Tagen die Bakterienzusammensetzung und Calprotectin in den Fäzes analysiert. Dabei wurde *L. reuteri* bei lediglich 45 % der Säuglinge der Probiotika-Gruppe nachgewiesen. Mit Blick auf die anderen Endpunkte, wie tägliche Schreizeiten, Anzahl der Schreiereignisse pro Tag und Schlafdauer, wurde festgestellt, dass die mit *L.*

reuteri behandelte Gruppe nach 28 Tagen signifikant längere Phasen von Schreien und Ruhelosigkeit aufwies als die Kontrollgruppe. Entsprechend waren auch die Schlafphasen bei den mit Probiotika behandelten Säuglingen signifikant kürzer. Insgesamt war zwar bei allen Kindern im Verlauf der Zeit eine Abnahme der Schrei- und Unruhezeiten zu verzeichnen; die Abnahme war jedoch in der Placebogruppe deutlicher als in der Interventionsgruppe. Im Alter von sechs Monaten unterschieden sich die Schrei- und Unruhezeiten der beiden Gruppen nicht mehr signifikant. Eine stratifizierte Auswertung der Daten ergab, dass das Schreiverhalten bei gestillten Säuglingen in beiden Gruppen vergleichbar war, während bei den nicht gestillten Säuglingen die mit *L. reuteri* DSM 17938 behandelten signifikant längere Schreizeiten aufwiesen (im Mittel bei Säuglingen bis zu sechs Monaten: 78 Minuten länger und bei Säuglingen über sechs Monate: 88 Minuten länger) als die in der Placebogruppe. Sonstige adverse Effekte wurden durch die Anwendung der *L. reuteri* DSM 17938-Tropfen nicht beobachtet. Die Studie war ausreichend verblindet, und zur Dokumentierung der Schreizeiten wurde nach Aussage der Autorinnen und Autoren ein validiertes Tagebuch verwendet, so dass die Studie insgesamt als methodisch verlässlicher angesehen werden kann als die bisher zu dieser Thematik publizierten. Auffällig ist, dass bei Sung et al. (2014) zu Beginn (und vermutlich auch im weiteren Studienverlauf) 34 % der Placebogruppe, aber nur 22 % der Verumgruppe eine Nahrung ohne Kuhmilchprotein erhalten hatten. Außerdem wies die Verumgruppe bereits zu Beginn längere Schreizeiten auf, wodurch das Ergebnis verzerrt worden sein könnte.

Auch weitere neuere Studien, in denen die Wirkung von *L. reuteri* DSM 17938-Tropfen auf den Verlauf von gastrointestinalen Störungen [akuter Gastroenteritis (Iramain et al., 2025), akuter Durchfall (Rerksuppaphol und Rerksuppaphol, 2025), chronischer Verstopfung (Jung et al., 2022), Regurgitation und/oder Koliken sowie die Mikrobiota von Säuglingen, die ansonsten gesund waren (Wadhwa et al., 2022) oder aufgrund von Infektionserkrankungen mit Antibiotika behandelt wurden (Dinleyici et al., 2025; Lozar Krivec et al., 2024)] untersucht wurden, liefern insgesamt Hinweise darauf, dass *L. reuteri* DSM 17938 in öliger Suspension zur Behandlung von Koliken bei gestillten Säuglingen wirksam sein könnte (Szajewska et al., 2023). Sie liefern aber keine hinreichenden Belege für einen positiven Effekt von *L. reuteri* DSM 17938-Tropfen zur Behandlung anderer gastrointestinaler Beschwerden im Säuglingsalter.

Turco et al. (2020 und 2021) untersuchten die Wirksamkeit einer partiell hydrolysierten Säuglingsnahrung mit reduziertem Laktosegehalt und *L. reuteri* DSM 17938-Zusatz im Vergleich zu einer Standard-Säuglingsanfangsnahrung zur Behandlung von Säuglingskoliken. Die Säuglinge wurden in 23 allgemeinmedizinischen Praxen der Region Kampanien in Italien rekrutiert. Einschlusskriterien waren: reifgeborene gesunde Säuglinge im Alter von < 4 Monaten, die bei Geburt einen 5-Minuten-Apgar-Wert von ≥ 7 und ein Geburtsgewicht von mind. 2500 g hatten. Die in die Studie aufgenommenen Säuglinge sollten vor Studienbeginn nicht mit einer mit der Studiennahrung vergleichbaren Säuglingsnahrung ernährt worden sein, keine schwerwiegenden medizinischen Probleme haben, nicht unter akuten Erkrankungen leiden und in der Vergangenheit nicht mit Antibiotika behandelt worden sein oder Probiotika verabreicht bekommen haben. Auch durften sie keine Allergien gegen einen der Inhaltsstoffe der Studiennahrung haben, nicht gleichzeitig an einer anderen klinischen Studie teilnehmen, nicht gestillt werden/worden sein oder eine mit *L. reuteri* angereicherte Säuglingsnahrung erhalten haben. Diesen Ein- und Ausschlusskriterien folgend wurden von November 2015 bis November 2016 schrittweise 246 Säuglinge rekrutiert, bei denen eine Kolik (entsprechend den Rom-III-Kriterien) mit Schreizeiten von durchschnittlich 250

Minuten pro Tag diagnostiziert worden war. Von den Säuglingen wurden 241 randomisiert einer der beiden Gruppen zugeteilt – 124 in die Interventions- und 117 in die Kontrollgruppe. Die Intervention wurde über einen Zeitraum von vier Wochen durchgeführt; daran schloss sich eine Nachbeobachtungszeit von vier Wochen an. Die Eltern wurden gebeten, sowohl zu Beginn als auch im weiteren Verlauf der Studie Tagebuch über die Schreidauer und das Schlafverhalten des Kindes zu führen. Nach 28 und 60 Tagen wurden die Kinder zusätzlich von Kinderärzten untersucht. Der primäre Endpunkt war das Schreiverhalten bzw. die -dauer, sowohl innerhalb der beiden Studienarme, als auch im Vergleich der beiden Gruppen; dabei wurde eine Verringerung der Schreidauer um mindestens 25 % gegenüber der Basis angestrebt. Im Lauf der vierwöchigen Interventionszeit schieden insgesamt acht Säuglinge – drei aus der Interventions- und fünf aus der Kontrollgruppe – aus verschiedenen Gründen aus. In die Auswertung (per Protokoll) wurden schließlich Daten von 233 Säuglingen (96,7 %) einbezogen. Die Analyse der durchschnittlichen Schreizeiten am Tag 28 nach Beginn der Intervention ergab, dass die am Tag 28 gemessenen mittleren Schreizeiten (primärer Endpunkt) in der Gruppe, die Standardnahrung erhalten hatte, kürzer waren als in der Interventionsgruppe [104,7 (87-122,4) versus 146,4 (129,2-163,7) Minuten]. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren ab Tag 14 statistisch signifikant und blieben auch bis zum Ende der Studie (Tag 60) signifikant. Ferner wurde festgestellt, dass sich die Schreizeiten bei 90 von 124 (76,9 %) Säuglingen der Interventionsgruppe und bei 100 von 117 Säuglingen (90,1 %) der Kontrollgruppe um 25 % im Vergleich zum Ausgangswert verringerten (Turco et al., 2021).

In einer Untergruppe von 182 Säuglingen wurde das Mikrobiom des Stuhls untersucht und die Konzentration von *L. reuteri* DSM 17938 mittels quantitativer PCR bestimmt. Dabei zeigte sich, dass unabhängig von der Behandlungsgruppe schon zu Beginn der Studie bei jeweils etwa 25 % der Säuglinge *L. reuteri* nachweisbar war. Daraus wurde geschlossen, dass der eingesetzte DSM 17938-Stamm-Quantifizierungsassay für Säuglinge, die vermutlich eine hohe Prävalenz endemischer und eng verwandter *L. reuteri*-Stämme aufweisen, nicht ausreichend spezifisch war. Am 28. Tag der Intervention waren 44 % der Interventionsgruppe und immer noch 24 % der Kontrollgruppe mit *L. reuteri* kolonisiert; die Konzentrationen in den positiven Proben unterschieden sich signifikant (Turco et al., 2021).

Schließlich führten Chouraqui et al. (2023) eine Studie durch, in die 101 Säuglinge im Alter von im Mittel sechs Wochen einbezogen wurden, die entweder wegen Koliken und/oder Regurgitation und/oder langen Schreizeiten in Kinderarztpraxen in Frankreich vorgestellt wurden. Die eingesetzte Säuglingsnahrung hatte einen reduzierten Laktosegehalt, erhöhten Gehalt an Stärke und war mit GOS/FOS und *L. reuteri* DSM 17938 (in einer Konzentration, die eine Aufnahme von 10^8 KbE/Tag ermöglicht) angereichert. Die Rekrutierung erfolgte zwischen Ende August 2020 und Ende Oktober 2021 in 28 Praxen. Die Säuglinge sollten über 30 Tage mit der Studiennahrung ernährt werden. Zu Beginn hatten 33 Säuglinge Regurgitation, 34 Koliken und weitere 34 sowohl Regurgitation als auch Koliken. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Lebensqualität der Säuglinge, welche von den Eltern bewertet wurde. Sekundäre Endpunkte waren die Prävalenz und Schwere der Symptome, anthropometrische Daten sowie die Verträglichkeit der Studiennahrung und die Bewertung der Zufriedenheit der Eltern. Sieben Säuglinge schieden im Laufe der 30-tägigen Studie aus, so dass am Ende Daten von 94 Säuglingen vorlagen. Die Analyse der primären Ergebnisse wurde per Protokoll (nur bei den Probanden, bei denen die Studie wie im Studienprotokoll geplant durchgeführt wurde); die Analyse der sekundären Ergebnisse wurde sowohl in der Intention-to-treat-Population, als auch per Protokoll durchgeführt. Für die Analyse nach

Protokoll (n = 68) wurden 16 Säuglinge aufgrund von Verstößen gegen das Protokoll (drei Rezepturwechsel, sieben Medikamentenzugaben, sechs beides) und 10 Säuglinge aufgrund eines nicht ausgefüllten Fragebogens ausgeschlossen (Chouraqui et al., 2023).

Mehr als die Hälfte der Säuglinge war vor Beginn der Studie mit Säuglingsnahrung mit Probiotika (n=45) oder Präbiotika (n=32) oder beidem (n=1) ernährt worden. Auch hatten einige Säuglinge eine Formula mit reduziertem Laktosegehalt (n=2) und zusätzlich Probiotika und Präbiotika (n=13) oder angedickte Säuglingsnahrung mit Probiotika (n=5) bzw. Präbiotika (n=2) erhalten. Außerdem hatten 11 Säuglinge vor der Studie eine Behandlung mit Probiotika erhalten, davon 10 mit *L. reuteri* DSM 17938. Insgesamt hatten mehr als 50% der Säuglinge vor Studienbeginn bereits *L. reuteri* DSM 17938, mehrheitlich als Bestandteil einer Säuglingsnahrung, erhalten. Angesichts dessen erscheint es aus Sicht des BfR unmöglich, die in dieser Studie erhobenen Daten auf den Einsatz der Studiennahrung zurückzuführen, wenngleich eine Verbesserung der Lebensqualität bei drei Vierteln der Säuglinge beobachtet wurde und sich die tägliche Anzahl von Regurgitationen und die Anzahl der Tage mit Koliken sowie die tägliche kumulative Schreidauer verringerte (Chouraqui et al., 2023). Abgesehen davon, dass die Studie keine Evidenz für einen Nutzen von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung liefert, berichten Chouraqui et al. (2023) auch über unerwünschte Ereignisse bei sieben Säuglingen, darunter zwei Verstopfungen (nach Einschätzung der Eltern), zwei Verschlimmerungen der Regurgitation, eine Verschlimmerung der Kolik, eine Infektion des Harntrakts und eine Gastroenteritis.

Insgesamt liefern die vorhandenen Studienergebnisse keine hinreichende Evidenz dafür, dass eine *L. reuteri* DSM 17938-angereicherte Säuglingsnahrung erfolgreich zu Behandlung von Säuglingskoliken eingesetzt werden kann. Zwar gibt es Hinweise darauf, dass *L. reuteri* DSM 17938 - in öliger Suspension und Tropfenform - zur Behandlung von Koliken bei **gestillten** Säuglingen wirksam zu sein scheint. Bei **nicht gestillten** Säuglingen gibt es auf Basis der vorliegenden Studiendaten keine Belege für einen diesbezüglichen Nutzen.

b) Reflux

Indrio et al. (2011) untersuchten bei drei bis zwölf Monate alten, nicht gestillten Säuglingen (n=42), die unter Reflux litten, den Effekt von *L. reuteri* (1×10^8 KbE/Tag) – verabreicht als Tropfen – auf die Symptome von (den Eltern dokumentierten) Reflux und die (mit Ultraschall gemessene) Magenentleerungszeit. Acht der einbezogenen Säuglinge (fünf in der Verum- und drei in der Kontrollgruppe) beendeten die Studie vorzeitig. Nach 30 Tagen wurde bei den verbliebenen 34 Säuglingen (per Protokoll-Analyse) in der Verum-Gruppe signifikant seltener Erbrechen und eine signifikant beschleunigte Magenentleerung festgestellt. Adverse Effekte wurden nicht dokumentiert. Angesichts der geringen Probandenzahl und der hohen Drop-out-Rate von 19 % liefern diese Ergebnisse Hinweise, aber keine Belege für einen therapeutischen Nutzen von *L. reuteri* bei Säuglingen mit Refluxsymptomen.

Indrio et al. (2017) untersuchten die Wirkung von mit *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung auf die Magenentleerung und die Häufigkeit von Reflux bei Säuglingen mit funktioneller Regurgitation⁵. In die Studie wurden 80 Säuglinge (40/40) einbezogen, die im

⁵ Regurgitation = Übertritt von Mageninhalt in die Speiseröhre, der auch als gastroösophagealer Reflux (GÖR) bezeichnet wird. Hierbei handelt es sich um einen physiologischen Vorgang, der bei Säuglingen häufiger als bei älteren Kindern oder Erwachsenen auftritt. Von einem pathologischen GÖR spricht man, wenn die Reflux-Episoden zu häufig auftreten oder zu lange dauern. Wenn sich in einer pH-Metrie ein pathologischer GÖR zeigt, hat dieser per se noch keinen Krankheitswert und ist nicht therapiebedürftig. Nur die gastroösophageale Refluxkrankheit (GÖRK) bedarf einer Behandlung.

Mittel 60 Tage alt waren. Die Säuglinge wurden über einen Zeitraum von vier Wochen entweder mit einer *L. reuteri* DSM 17938-angereicherten ($2,8 \times 10^6$ KbE/g Pulver) Säuglingsanfangsnahrung auf Basis von partiell hydrolysiertem Molkenprotein und mit Stärke angedickt oder mit einer handelsüblichen Säuglingsanfangsnahrung (auf Basis von 70 % Molkenprotein und 30 % Kasein) ernährt. Am Ende der Interventionszeit wurden in der Verum-Gruppe eine signifikant beschleunigte Magenentleerung und ein selteneres Auftreten von Regurgitation beobachtet. Darüber hinaus unterschieden sich die beiden Gruppen weder in den Trinkmengen, noch in den gemessenen anthropometrischen Parametern. Auch wurden im Zusammenhang mit der Intervention keine negativen Effekte beobachtet (Indrio et al., 2017). Die Studie weist eine Reihe von methodischen Defiziten auf und ist aufgrund der vielfältigen Unterschiede der verwendeten Nahrungen (neben Probiotika-Zusatz war die Studiennahrung mit Stärke angedickt und enthielt partiell hydrolysiertes Eiweiß) nicht geeignet, die Wirksamkeit einer mit *L. reuteri* DSM 17938-angereicherten herkömmlichen Säuglingsanfangsnahrung zur Prävention oder diätetischen Behandlung von Regurgitation bei Säuglingen zu belegen. Dies gilt insbesondere, da auch im Zusammenhang mit den anderen Nahrungscharakteristika (Hydrolysegrad, Stärkezusatz, Verhältnis Molkenprotein zu Kasein) eine positive Beeinflussung der Regurgitationssymptomatik bei Säuglingen diskutiert wird (Leung und Hon, 2019; Salvatore et al., 2018; Tolia et al., 1992). Darüber hinaus lassen sich auf Basis dieser Studie angesichts der kurzen Interventionszeit von vier Wochen keine Aussagen zu Langzeiteffekten von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung treffen.

c) Verstopfung

Coccorullo et al. (2010) untersuchten bei 44 nicht gestillten Säuglingen (Alter: \geq sechs Monate), die unter chronischer Verstopfung litten, placebokontrolliert den Effekt von *L. reuteri* in Tropfenform ($1,2 \times 10^9$ KbE/Tag) auf die Stuhlfrequenz und -konsistenz sowie auf das Auftreten von Schreiphasen. Die Intervention erfolgte über acht Wochen; nach zwei, vier und acht Wochen war die Stuhlfrequenz in der Verum-Gruppe – nach Aussage der Eltern – signifikant höher. Die beiden Studienarme wiesen jedoch keine Unterschiede in der Stuhlkonsistenz und in der Häufigkeit von Schreiphasen auf. Adverse Effekte wurden nicht dokumentiert (Coccorullo et al., 2010).

d) akute Durchfallerkrankungen

Es wurden zwei Interventionsstudien identifiziert, in denen *L. reuteri* DSM 17938 zur Behandlung von akutem Durchfall bei Kleinkindern eingesetzt wurde (Maragkoudaki et al., 2018; Szymanski und Szajewska, 2019). In beiden Studien wurde eine orale Rehydratationslösung (ORS) mit Zusatz von *L. reuteri* (2×10^8 KbE/Tag), allein oder in Kombination mit Zink, im Vergleich zu herkömmlicher ORS, bei gut ernährten und ansonsten gesunden Kindern (Alter: 1,3 bis 2,4 bzw. < 5 Jahre) mit akutem Durchfall eingesetzt. Die ORS mit *L. reuteri* DSM 17938 wurde von den Kindern gut vertragen, zeigte jedoch gegenüber herkömmlicher ORS keinen positiven Effekt auf die Dauer der Erkrankung, wenngleich Szymanski und Szajewska (2019) über etwas kürzere Aufenthalte im Krankenhaus bei Kindern der Verum-Gruppe ($p=0,048$) berichten.

3.2.2.4 Übersichtsarbeiten zum Nutzen von *L. reuteri* DSM 17938 bei Koliken, Reflux, Verstopfung oder Durchfallerkrankungen

Ein systematischer Review über den Einsatz von Probiotika bei akuten Durchfallerkrankungen ergab auf Basis der bisherigen Studien, die nach Aussage der Autoren und Autorinnen von geringer methodischer Qualität waren, nur eine sehr schwache Evidenz für einen positiven Effekt von *L. reuteri* DSM 17938 zur Behandlung von Durchfall im Säuglings- und Kleinkindalter (Szajewska et al., 2014a; Szajewska et al., 2014b).

Sung et al. (2018), Schreck Bird et al. (2017), Harb et al. (2016), Xu et al. (2015), Urbańska und Szajewska (2014), Sung et al. (2013) und Anabrees et al. (2013) schlussfolgerten in (systematischen) Reviews über gesundheitliche Effekte von *L. reuteri*, dass es zwar Hinweise dafür gibt, dass *L. reuteri* bei funktionellen gastrointestinalen Störungen wie Reflux und Koliken oder bei Verstopfung und Bauchschmerzen positiv wirken könnte, die Evidenz jedoch nicht ausreicht, um einen routinemäßigen Einsatz von *L. reuteri* DSM 17938 zur Behandlung dieser Störungen wissenschaftlich begründet zu empfehlen.

In den letzten Jahren wurden mehrere (systematische) Reviews, z. T. mit Meta-Analysen veröffentlicht (Vaz et al., 2024; Hojsak, 2024; Yu et al., 2023; Dargenio et al., 2022; Saviano et al., 2021; Trivic et al., 2021), in denen der Nutzen von *L. reuteri* DSM 17938 für das Management von gastrointestinalen Beschwerden, Bauchschmerzen oder Koliken, Durchfall oder Verstopfung bei Säuglingen untersucht wurde. Die Reviews bezogen mehrheitlich die bereits vom BfR bewerteten Interventionsstudien (z. B.: Fatheree et al., 2017; Indrio et al., 2017; Savino et al., 2015; Sung et al., 2014; Garofoli et al., 2014; Roos et al., 2013; Indrio et al., 2011; Savino et al., 2010) ein; die Ergebnisse der Reviews ändern somit nichts an der bisherigen Einschätzung des BfR zu *L. reuteri* DSM 17938.

Zusammenfassend liefern die verfügbaren Daten keine hinreichenden Belege für positive Effekte von *L. reuteri* DSM 17938 zur Behandlung von Koliken, Reflux, Verstopfung oder Durchfallerkrankungen bei Säuglingen. Es gibt Hinweise darauf, dass *L. reuteri* DSM 17938 in öliger Suspension zur Behandlung von Koliken bei gestillten Säuglingen wirksam zu sein scheint. Daraus lässt sich jedoch kein gesundheitlicher Nutzen einer routinemäßigen Fütterung von gesunden Säuglingen mit einer *L. reuteri* DSM 17938-angereicherten Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung ableiten.

3.3 Bifidobakterien

Bifidobakterien sind natürliche Bestandteile der Darmflora des erwachsenen Menschen und eine der Gattungen, die als erste den Darm von Säuglingen besiedelt. Sie zählen zu den Darmbakterien, die u. a. die Reifung des darm-assoziierten lymphatischen Gewebes (GALT) stimulieren, die Durchlässigkeit der Darmschleimhaut regulieren, das Wachstum pathogener Bakterien hemmen, entzündliche Prozesse abschwächen, unverdaute Nahrungsbestandteile fermentieren und die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen hemmen (Isolauri et al., 2001), weshalb sie als probiotisch angesehen werden. In den technischen Regeln für biologische Arbeitsstoffe (TRBA 466) des Bundesamtes für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin wurden Bifidobakterien in die Sicherheitsklasse 1 als nicht humanpathogen eingestuft (TRBA 466, 2015). In den auf dem deutschen Markt angebotenen Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen wurde der Zusatz einer Mischung der Bifidobakterien *B. breve*, *B. bifidum*,

B. infantis und *B. longum* identifiziert; es liegen jedoch keine Angaben über die eingesetzten Stämme vor.

3.3.1 Sicherheit der Bifidobakterien *B. breve*, *B. bifidum*, *B. infantis* und *B. longum* für gesunde Säuglinge

Die EFSA hat *B. breve*, *B. animalis*, *B. longum* und *B. bifidum* als QPS (Qualified Presumption of Safety) eingestuft (EFSA, 2013; letzte Aktualisierung EFSA, 2025). Von der FDA liegen GRAS-Bescheide zu *B. breve* M-16V (GRN 455⁶) zur Verwendung in Säuglingsnahrungen für besondere Zwecke und zu *B. longum* BB536 (GRN 268⁷) für die Verwendung in Lebensmitteln, einschließlich Säuglingsnahrung für Säuglinge ab neun Monaten, vor. Es sei auch hier darauf verwiesen, dass der GRAS-Status ausschließlich auf Basis der von den Herstellern vorgelegten Unterlagen von der FDA zuerkannt wird und die FDA selbst für die Bakterienstämme keine Sicherheitsbewertungen durchführt.

Im Zusammenhang mit Bifidobakterien wurde bisher nur über sehr wenige lokale oder schwere systemische Erkrankungen beim Menschen berichtet. In der Literatur wurden insgesamt 21 Fälle humaner Bakteriämie durch *Bifidobacterium* spp. identifiziert, wobei sieben der Fälle bei Säuglingen vorkamen (Weber et al., 2015).

Obwohl Bifidobakterien im Allgemeinen als sicher angesehen werden können, sollten nach Auffassung des BfR für jeden Stamm spezifische Untersuchungen des Verhaltens gegenüber Antibiotika – entsprechend den Vorgaben der EFSA (2005) – durchgeführt werden. Für die hier zu bewertenden Mikroorganismen *B. breve*, *B. bifidum*, *B. infantis* und *B. longum* kann keine Einschätzung über eventuelle Antibiotikaresistenzen und die sonstige Sicherheit für Säuglinge getroffen werden, da nicht bekannt ist, welche Bakterienstämme in den auf dem deutschen Markt angebotenen Säuglingsnahrungen verwendet werden.

In der Literaturrecherche für diese Stellungnahme wurde eine Interventionsstudie identifiziert, in der Säuglingsanfangsnahrung mit einer Mischung von *B. breve*, *B. bifidum*, *B. infantis* und *B. longum* als Studiennahrung verwendet wurde (Bazanella et al., 2017). In dieser Studie finden sich detaillierte Angaben zu den Stammbezeichnungen der verwendeten Mikroorganismen: *B. bifidum* BF3, *B. breve* BR3, *B. longum* ssp. *infantis* BT1 und *B. longum* BG7. Ziel der Studie von Bazanella et al. (2017) war es, die Effekte von Säuglingsanfangsnahrung, die mit den genannten Bakterienstämmen angereichert ist, auf die Darmflora von gesunden Säuglingen im ersten Lebensjahr sowie bis zum Alter von zwei Jahren zu untersuchen. In die Studie wurden etwa 100 Säuglinge einbezogen, die über sechs Monate entweder mit der Studiennahrung oder mit einer vergleichbaren Nahrung ohne Bakterienzusatz ernährt wurden. Die Konzentration der Bifidobakterien lag bei insgesamt 10⁷ KbE/g Pulver. Im ersten Lebensjahr wurden jeweils fünf Stuhlproben der Kinder untersucht und funktionelle Analysen durchgeführt. Außerdem wurden der allgemeine

⁶ GRN No. 455 vom 23.01.2013: Substance: *Bifidobacterium breve* M-16V; Intended Use: As an ingredient in exempt term powdered amino acid-based formulas, at levels providing 108 colony forming units per gram of infant formula powder (<https://hfpappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=grasnotices&id=455> ; letzter Zugriff: 08.01.2026).

⁷ GRN No. 268 vom 08.07.2009: Substance: *Bifidobacterium longum* strain BB536; Intended Use: Ingredient in breads/baked goods, cereals, dairy products/dairy-based foods and dairy substitutes, fruit products, candy, chewing gum, cocoa powder, condiment sauces, flavored beverage syrups, fruit flavored powder beverage mixes, gelatin desserts, gravies, margarine, peanut and other nut butter/spreads, snack foods, weaning foods at a maximum level of 1x10¹⁰ colony forming units (cfu) per serving and in milk based powdered infant formula at a level of 1x10¹⁰ cfu per gram of infant formula powder that is intended for consumption for term infants aged 9 months and older (<https://hfpappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=grasnotices&id=268>; letzter Zugriff: 08.01.2026).

Gesundheitszustand sowie die Ernährungsweise und das Wachstum der Kinder ermittelt bzw. von den Eltern erfragt. Die Datenauswertung ergab signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung der Stuhlflora zwischen gestillten und nicht gestillten sowie zwischen vaginal- und schnittentbundenen Säuglingen. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Säuglingen, die mit oder ohne Bifidobakterien-Zusatz in der Studiennahrung ernährt wurden. Auch wurden zwischen den beiden Studienarmen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Wachstums, des Einsatzes von Antibiotika oder anderer Gesundheitsparameter beobachtet. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine mit den Bakterienstämmen *B. bifidum* BF3, *B. breve* BR3, *B. longum* ssp. *infantis* BT1 und *B. longum* BG7 angereicherte Säuglingsanfangsnahrung von gesunden Säuglingen gut vertragen wird und keine negativen Effekte auf Wachstum und Entwicklung der Säuglinge zeigt (Bazanella et al., 2017). Ob die Zusammensetzung der in dieser Studie verwendeten Studiennahrung vollständig mit den in Deutschland vermarkteten Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen übereinstimmt, kann nicht beurteilt werden.

In der bereits in Abschnitt 3.1.1 beschriebenen Studie von Maldonado et al. (2019) mit 236 gesunden Säuglingen wurde Säuglingsanfangs- und Folgenahrung u. a. mit *B. breve* CECT7263 (im Vergleich zu *L. fermentum* CECT5716 oder Placebo) über elf Monate verabreicht. Zwischen den drei Studienarmen wurden keine signifikanten Unterschiede und auch keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse einer Interventionsstudie, dass Säuglingsanfangsnahrung mit *B. bifidum* BF3, *B. breve* BR3, *B. longum* ssp. *infantis* BT1 und *B. longum* BG7 in den verwendeten Konzentrationen sicher zu sein scheint. Dem BfR sind keine weiteren Studien bekannt, in denen die Sicherheit des Zusatzes dieser vier Bifidobakterienstämme zu Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung untersucht wurden. Auch ist fraglich, ob das in der Studie von Bazanella et al. (2017) verwendete Produkt mit dem zurzeit auf dem deutschen Markt angebotenen übereinstimmt.

3.3.2 Möglicher Nutzen von in Säuglingsnahrung eingesetzter Bifidobakterien-Mischung (*B. lactis* Bi-07, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. infantis* und *B. longum*) für gesunde Säuglinge

Aus der bereits beschriebenen Studie von Bazanella et al. (2017) liegen keine Daten vor, die einen gesundheitlichen Nutzen einer Säuglingsanfangsnahrung mit *B. bifidum* BF3, *B. breve* BR3, *B. longum* ssp. *infantis* BT1 und *B. longum* BG7 auf die Darmflora von gesunden Säuglingen belegen würden. Darüber hinaus sind dem BfR keine weiteren Studien bekannt, in denen die Wirksamkeit des Zusatzes dieser vier Bifidobakterienstämme zu Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung untersucht wurden.

Auch lässt sich nicht beurteilen, ob die Ergebnisse aus anderen Studien (Hascoët et al., 2011; Kim et al., 2010; Chouraqui et al., 2008; Puccio et al., 2007; Thibault et al., 2004), in denen die Wirksamkeit der Bifidospezies *B. breve*, *B. bifidum* und *B. longum* untersucht wurden, auf die in Deutschland vermarkteten Säuglingsnahrungen übertragbar sind. Die Wirkungen von Bifidobakterien, die einzeln oder in Kombination mit anderen Probiotika (Synbiotika) oder Präbiotika in der Säuglingsernährung eingesetzt werden, wurden auch in Übersichtsarbeiten diskutiert – und insgesamt keine ausreichende Evidenz für positive Effekte auf das Wachstum oder eine Verbesserung von klinischen Parametern bei gesunden Säuglingen gesehen (EFSA, 2014; Gioia et al., 2014; Mugambi et al., 2012; Braegger et al., 2011).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auf Basis der verfügbaren Daten keine hinreichende Evidenz für einen Nutzen von mit Bifidobakterien angereicherter Säuglingsnahrung für gesunde Säuglinge vorliegt. Da Unklarheit über die einzelnen Stämme der auf dem deutschen Markt in Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen verwendeten Bakterienspezies besteht und auch unklar ist, ob die Zusammensetzung der in der Studie von Bazanella et al. (2017) verwendeten Studiennahrung vollständig mit den in Deutschland vermarkteten Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen übereinstimmt, kann keine abschließende Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der hierzulande mit diesen Bifidobakterien angereicherten Säuglingsnahrungen durchgeführt werden.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Probiotika

Informationen zu Probiotika auf mikroco-wissen

<https://www.mikroco-wissen.de/sonstige-stoffe/ballaststoffe-praebiotika/>

4 Referenzen

Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, Oldaeus G (2007). Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 119: 1174-80.

Abrahamsson TR, Jakobsson T, Björkstén B, Oldaeus G, Jenmalm MC (2013). No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 24: 556-61.

Anabrees J, Indrio F, Paes B, Alfaleh K (2013). Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatr.* 13: 186.

Bazanella M, Maier TV, Clavel T, Lagkouvardos I, Lucio M, Maldonado-Gomez MX, Autran C, Walter J, Bode L, Schmitt-Kopplin P, Haller D (2017). Randomized controlled trial on the impact of early-life intervention with bifidobacteria on the healthy infant fecal microbiota and metabolome. *Am J Clin Nutr.* 106: 1274-1286.

Blanco-Royo R, Maldonado J, Schauback M, Özen M, López-Huertas E, Olivares M (2022). Beneficial Effects of *Limosilactobacillus fermentum* CECT 5716 Administration to Infants Delivered by Cesarean Section. *Front Pediatr.* 7; 10:906924.

Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, Pieścik M, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition (2011). Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 52: 238-250.

Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S (2018). The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis.* 9: 590-597.

Cekola PL, Czerkies LA, Storm HM, Wang MH, Roberts J, Saavedra JM (2015). Growth and tolerance of term infants fed formula with probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Clin Pediatr.* 54: 1175-1184.

Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, Koren G (2015). Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr.* 166: 74-78.

Chouraqui JP, Grathwohl D, Labaune JM, Hascoet JM, de Montgolfier I, Leclaire M, Giarre M, Steenhout P (2008). Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 87: 1365-1373.

Chouraqui JP, Brancato S, Delmas B, Hanh T (2023). Effectiveness of a starch thickened infant formula with reduced lactose content, probiotics and prebiotics on quality of life and clinical outcome in infants with regurgitation and/or colic. *Front Nutr.* 10: 1164722.

Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A (2010). *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 157: 598-602.

Connolly E, Abrahamsson T, Björkstén B (2005). Safety of D(-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 41: 489-492.

Dargenio VN, Cristofori F, Dargenio C, Giordano P, Indrio F, Celano G, Francavilla R (2022). Use of *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 in paediatric gastrointestinal disorders: an updated review. *Benef Microbes* 13:221-242.

Delegierte Verordnung (EU) 2016/127 der Kommission vom 25. September 2015 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 609/2013 des Europäischen Parlaments und des Rates im Hinblick auf die besonderen Zusammensetzungs- und Informationsanforderungen für Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung und hinsichtlich der Informationen, die bezüglich der Ernährung von Säuglingen und Kleinkindern bereitzustellen sind. Amtsblatt der Europäischen Union. L 25/1 vom 2.2.2016; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0127&from=DE>; letzter Zugriff: 08.01.2026.

Diaz-Ropero M P, Martin R, Sierra S, Lara-Villoslada F, Rodriguez JM, Xaus J, Olivares M (2007). Two *Lactobacillus* strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *J Appl Microbiol.* 102: 337-343.

Dinleyici EC, Indrio F, Szajewska H, Hojsak I, Salvatore S, Mihatsch WA, Canani RB, Campoy C, Domellöf M, Francavilla R, Guarino A, Gutierrez-Castrellón P, Haiden N, Mosca A, Orel R, Savino F, Shamir R, van Goudoever JB, van den Akker CHP, Weizman Z, Vandenplas Y (2026). Recommendations on the health outcomes of infant formula supplemented with biotics by the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 82: 289-304.

Dommels YE, Kemperman RA, Zebregs YE, Draaisma RB, Jol A, Wolvers DA, Vaughan EE, Albers R (2009). Survival of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human gastrointestinal tract with daily consumption of a low-fat probiotic spread. *Appl Environ Microbiol.* 75: 6198-6204.

EFSA (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assessment by EFSA of microorganisms used in feed/food and the production of food/feed additives. (Request No EFSA-Q-2004-021). *The EFSA Journal* 226: 1-12.

EFSA (2007). Opinion of the Scientific Committee on Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. (Question No EFSA-Q-2005-293). *The EFSA Journal* 587: 1-16.

EFSA (2008). Scientific Opinion of the EFSA Panel on Biological Hazards on the maintenance of the list of QPS microorganisms intentionally added to food or feed. (Question No EFSA-Q-2008-006). *The EFSA Journal* 923: 1-48.

EFSA (2013). Scientific Opinion of the EFSA Panel on Biological Hazards on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2013 update). *EFSA Journal* 11: 3449.

EFSA (2014). Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 12: 3760.

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bortolaia V, Bover-Cid S, De Cesare A, Dohmen W, Guillier L, Jacxsens L, Nauta M, Mughini-Gras L, Ottoson J, Peixe L, Perez-Rodriguez F, Skandamis P, Suffredini E, Cocconcelli PS, Fernández Escámez PS, Maradona MP, Querol A, Sijtsma L, Suarez JE, Chemaly M, Sundh I, Barizzone F, Dastouet J, Doyle N, Correia S, Herman L (2025). Update of the list of qualified presumption of safety (QPS) recommended microbiological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 22: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2025. *EFSA J.* 23: e9510.

FAO/WHO (2006). Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 1-4 October 2001.

Fatherine NY, Liu Y, Taylor CM, Hoang TK, Cai C, Rahbar MH, Hessabi M, Ferris M, McMurtry V, Wong C, Vu T, Dancsak T, Wang T, Gleason W, Bandla V, Navarro F, Tran DQ, Rhoads JM (2017). *Lactobacillus reuteri* for Infants with Colic: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Pediatr.* 191: 170-178.e172.

Forsberg A, Abrahamsson TR, Björkstén B, Jenmalm MC (2013). Pre- and post-natal *Lactobacillus reuteri* supplementation decreases allergen responsiveness in infancy. *Clin Exp Allergy.* 43: 434-42.

Garofoli F, Civardi E, Indrio F, Mazzucchelli I, Angelini M, Tinelli C, Stronati M (2014). The early administration of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. *Int J Food Sci Nutr*. 65: 646-648.

Gil-Campos M, López MÁ, Rodríguez-Benítez MV, Romero J, Roncero I, Linares MD, Maldonado J, López-Huertas E, Berwind R, Ritzenthaler KL, Navas V, Sierra C, Sempere L, Geerlings A, Maldonado-Lobón JA, Valero AD, Lara-Villoslada F, Olivares M (2012). *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: a randomized controlled trial. *Pharmacol Res*. 65: 231-238.

Gioia DD, Aloisio I, Mazzola G (2014). Bifidobacteria: their impact on gut microbiota composition and their application as probiotics in infants. *Appl Microbiol Biotechnol*. 98: 563-577.

Grześkowiak Ł, Isolauri E, Salminen S, Gueimonde M (2011). Manufacturing process influences properties of probiotic bacteria. *Br J Nutr*. 105: 887-894.

Gutiérrez-Castrellón P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, Jimenez-Gutierrez C, Mancilla-Ramirez J, Estevez-Jimenez J, Parra M (2014). Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 133: e904-e909.

Happy Tummy Consortium; Lavalley L, Sauvageot N, Cercamondi CI, Egli D, Jankovic I, Vandenplas Y (2022). Infant feeding practice and gastrointestinal tolerance: a real-world, multi-country, cross-sectional observational study. *BMC Pediatr*. 22: 714.

Happy Tummy Consortium, Lavalley L, Sauvageot N, Cercamondi CI, Jankovic I, Egli D, Vandenplas Y (2023). *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938-Containing Infant Formulas and the Associations with Gastrointestinal Tolerance: A Cross-Sectional Observational Study. *Nutrients* 15: 530.

Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ (2016). Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 62: 668-686.

Hascoët JM, Hubert C, Rochat F, Legagneur H, Gaga S, Emady-Azar S, Steenhout PG (2011). Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 52: 756-762.

Hojsak I (2024). Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 1449: 157-174.

Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, Ballardini E, Bisceglia M, Cinquetti M, Brazzoduro E, Del Vecchio A, Tafuri S, Francavilla R (2014). Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 168: 228-233.

Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Filannino A, Cavallo L, Francavilla R (2011). *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest*. 41: 417-422.

Indrio F, Riezzo G, Giordano P, Ficarella M, Miolla MP, Martini S, Corvaglia L, Francavilla R (2017). Effect of a Partially Hydrolysed Whey Infant Formula Supplemented with Starch and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on Regurgitation and Gastric Motility. *Nutrients*. 9: 1181.

IOM (Institute of Medicine). Infant Formula: Evaluating the Safety of new ingredients. Committee on the Evaluation of the Addition of Ingredients New to Infant Formula. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine of the National Academies Press (US). Washington, D.C., 2004.

Iramain R, Jara A, Ortiz J, Cardozo L, Morinigo R (2025). *Lactobacillus reuteri* protectis DSM 17938 at high doses versus placebo in children with acute gastroenteritis in a Pediatric Emergency Department. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 80: 760-766.

Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S (2001). Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 73: 444S-450S.

Jung C, Kalach N, Degas V, Jeridi Y, Bertrand V, Bellaiche M (2022). Effect of *L. reuteri* on bowel movements in children aged 6 months to 4 years: A double-blind randomized controlled trial. *Front Pediatr*. 10: 997104.

Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE (2010). Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 21: e386-e393.

Kosek MN, Penataro-Yori P, Paredes-Olortegui M, Lefante J, Ramal-Asayag C, Zamora-Babilonia M, Meza-Sanchez G, Oberhelman RA (2019). Safety of *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 in Healthy Children 2-5 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 38: e178-e180.

Lagkouvardos I, Intze E, Schauback M, Rooney JP, Hecht C, Piloquet H, Clavel T (2023). Early life gut microbiota profiles linked to synbiotic formula effects: a randomized clinical trial in European infants. *Am J Clin Nutr*. 117: 326-339.

Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, Rodríguez JM, Boza J, Xaus J (2007). Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr*. 98: S96-S100.

Lara-Villoslada F, Sierra S, Díaz-Ropero MP, Rodríguez JM, Xaus J, Olivares M (2009). Safety assessment of *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, a probiotic strain isolated from human milk. *Dairy Res*. 76: 216-221.

Laursen MF, Laursen RP, Larnkjaer A, Michaelsen KF, Bahl MI, Licht TR (2017). Administration of two probiotic strains during early childhood does not affect the endogenous gut microbiota composition despite probiotic proliferation. *BMC Microbiol*. 17: 175.

Lee LY, Bharani R, Biswas A, Lee J, Tran LA, Pecquet S, Steenhout P (2015). Normal growth of infants receiving an infant formula containing *Lactobacillus reuteri*, galacto-oligosaccharides, and fructo-oligosaccharide: a randomized controlled trial. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 1: 9.

Leung AK, Hon KL (2019). Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context*. 8: 212591.

Lozar Krivec J, Bratina P, Valcl A, Lozar Manfreda K, Petrovčič A, Benedik E, Obermajer T, Bogovič Mati-jašić B, Šetina U, Rupnik M, Mahnič A, Paro-Panjan D (2024). Effects of *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 in neonates exposed to antibiotics: a randomised controlled trial. *Benef Microbes*. 16: 157-169.

Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, López-Huertas E, Geerlings A, Valero AD, Olivares M, Lara-Villoslada F (2012). Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 54: 55-61.

Maldonado-Lobón JA, Gil-Campos M, Maldonado J, López-Huertas E, Flores-Rojas K, Valero AD, Rodríguez-Benítez MV, Bañuelos O, Lara-Villoslada F, Fonollá J, Olivares M (2015). Long-term safety of early consumption of *Lactobacillus fermentum* CECT 5716: A 3-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pharmacol Res*. 95-96: 12-9.

Maldonado J, Gil-Campos M, Maldonado-Lobón JA, Benavides MR, Flores-Rojas K, Jaldo R, Jiménez Del Barco I, Bolívar V, Valero AD, Prados E, Peñalver I, Olivares M (2019). Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT 7263: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 19: 361.

Mañé J, Lorén V, Pedrosa E, Ojanguren I, Xaus J, Cabré E, Domènech E, Gassull MA (2009). *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 prevents and reverts intestinal damage on TNBS-induced colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis*. 15: 1155-1163.

Maragkoudaki M, Chouliaras G, Moutafi A, Thomas A, Orfanakou A, Papadopoulou A (2018). Efficacy of an Oral Rehydration Solution Enriched with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and Zinc in the Management of Acute Diarrhoea in Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 10: 1189.

Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM (2003). Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 143: 754-758.

Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM (2005). Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact*. 21: 8-17.

Mi GL, Zhao L, Qiao DD, Kang WQ, Tang MQ, Xu JK (2015). Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 107: 1547-1553.

Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R (2012). Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J*. 11: 81.

Olivares M, Díaz-Ropero MP, Martín R, Rodríguez JM, Xaus J (2006). Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *J Appl Microbiol*. 101: 72-79.

Papagaroufalis K, Fotiou A, Egli D, Tran LA, Steenhout P (2014). A randomized double blind controlled safety trial evaluating D-lactic acid production in healthy infants fed a *Lactobacillus reuteri*-containing formula. *Nutr Metab Insights*. 7: 19-27.

Piloquet H, Vrignaud B, Gillaizeau F, Capronnier O, Berding K, Günther J, Hecht C, Regimbart C; GOLF III Study Group (2024). Efficacy and safety of a synbiotic infant formula for the prevention of respiratory and gastrointestinal infections: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 119: 1259-1269.

Puccio G, Cajozzo C, Meli F, Rochat F, Grathwohl D, Steenhout P (2007). Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL 999 and prebiotics. *Nutrition* 23: 1-8.

Rerksuppaphol L, Rerksuppaphol S (2025). Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Thai children with acute gastroenteritis and normal or mild dehydration in an outpatient setting: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 71 (4):fmaf027. doi: 10.1093/tropej/fmaf027. PMID: 40618229.

Riley AW, Trabulsi J, Yao M, Bevans KB, DeRusso PA (2015). Validation of a Parent Report Questionnaire: The Infant Gastrointestinal Symptom Questionnaire. *Clin Pediatr (Phila)*. 54: 1167-74.

Rosander A, Connolly E, Roos S (2008). Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl Environ Microbiol*. 74: 6032-6040.

Roos S, Dicksved J, Tarasco V, Locatelli E, Ricceri F, Grandin U, Savino F (2013). 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized DBPC trial of colicky infants treated with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *PLoS One*. 8: e56710.

Salvatore S, Pensabene L, Borrelli O, Saps M, Thapar N, Concolino D, Staiano A, Vandenplas Y (2018). Mind the gut: probiotics in paediatric neurogastroenterology. *Benef Microbes*. 9: 883-898.

Saviano A, Brigida M, Migneco A, Gunawardena G, Zanza C, Candelli M, Franceschi F, Ojetti V (2021). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*Limosilactobacillus reuteri*) in Diarrhea and Constipation: Two Sides of the Same Coin? *Medicina (Kaunas)* 57: 643.

Savino F, Ceratto S, Poggi E, Cartosio ME, Cordero di Montezemolo L, Giannattasio A (2015). Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Benef Microbes*. 6: 245-251.

Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, Roos S, Matteuzzi D (2010). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 126: e526-e533.

Schreck Bird A, Gregory PJ, Jalloh MA, Risoldi Cochrane Z, Hein DJ (2017). Probiotics for the Treatment of Infantile Colic: A Systematic Review. *J Pharm Pract*. 30: 366-374.

Smith TJ, Anderson D, Margolis LM, Sikes A, Young AJ (2011). Persistence of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the human intestinal tract: response to consecutive and alternate-day supplementation. J Am Coll Nutr. 30: 259-264.

Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashardes S, Zur M, Regev-Lehavi D, Ben-Zeev Brik R, Federici S, Horn M, Cohen Y, Moor AE, Zeevi D, Korem T, Kotler E, Harmelin A, Itzkovitz S, Maharshak N, Shibolet O, Pevsner-Fischer M, Shapiro H, Sharon I, Halpern Z, Segal E, Elinav E (2018). Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. Cell. 174: 1406-1423.e1416.

Sung V, Collett S, de Gooyer T, Hiscock H, Tang M, Wake M (2013). Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr. 167: 1150-7.

Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, Heine RG, Stock A, Barr RG, Wake M (2014). Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. BMJ. 348: g2107.

Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, Szajewska H, Deshpande G, Dupont C, Indrio F, Mentula S, Partty A, Tancredi D (2018). *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. Pediatrics. 141: e20171811.

Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Lo Vecchio A, Mihatsch WA, Mosca A, Orel R, Salvatore S, Shamir R, van den Akker CHP, van Goudoever JB, Vandenplas Y, Weizman Z; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications (2023). Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 76: 232-247.

Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A (2013). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr. 162: 257-62.

Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R (2014a). Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. Benef Microbes. 5: 285-293.

Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z (2014b). Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 58: 531-539.

Szymanski H, Szajewska H (2019). Lack of Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Treatment of Acute Gastroenteritis: A Randomized Controlled Trial. Pediatr Infect Dis J. 38: e237-e242.

Thibault H, Aubert-Jacquelin C, Goulet O (2004). Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. J Pediatr. Gastroenterol Nutr. 39: 147-152.

Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2010). Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 126: 1217-1231.

Tolia V, Lin CH, Kuhns LR (1992). Gastric emptying using three different formulas in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 15: 297-301.

TRBA 466. Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen. Technische Regel für Biologische Arbeitsstoffe. Ausgabe: August 2015. GMBI. Nr. 46-50 vom 25. August 2015, S. 910. 7. Änderung: GMBI. Nr. 19 vom 5. Juni 2020, S. 371.

Trivić I, Niseteo T, Jadrešin O, Hojsak I (2021). Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children-systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 180: 339-351.

Turco R, Russo M, Bruzzese D, Staiano A (2021). Efficacy of a partially hydrolysed formula, with reduced lactose content and with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infant colic: A double blind, randomised clinical trial. *Clin Nutr*. 40: 412-419.

Turco R, Russo M, Bruzzese D, Staiano A (2020). Efficacy of a partially hydrolysed formula, with reduced lactose content and with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infant colic: A double blind, randomised clinical trial. *Clin Nutr*. S0261-5614: 30285-5. [Online ahead of print].

Urbańska M, Szajewska H (2014). The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr*. 173: 1327-1337.

Urbańska M, Gieruszczak-Bialek D, Szymanski H, Szajewska H (2016). Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Prevention of Nosocomial Diarrhea in Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 35: 142.

Vandenplas Y, Gerlier L, Caekelbergh K, Nan Study G, Possner M (2021). An Observational Real-Life Study with a New Infant Formula in Infants with Functional Gastro-Intestinal Disorders. *Nutrients* 13: 3336.

Vaz SR, Tofoli MH, Avelino MAG, da Costa PSS (2024) Probiotics for infantile colic: Is there evidence beyond doubt? A meta-analysis and systematic review. *Acta Paediatr*. 113: 170-182.

Wadhwa A, Kesavelu D, Kumar K, Chatterjee P, Jog P, Gopalan S, Paul R, Veligandla KC, Mehta S, Mane A, Pandit S, Rathod R, Jayan S, Mitra M (2022). Role of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on Crying Time Reduction in Infantile Colic and Its Impact on Maternal Depression: A Real-Life Clinic-Based Study. *Clin Pract*. 12: 37-45.

Weber E, Reynaud Q, Suy F, Gagneux-Brunon A, Carrcajo A, Guillot A, Botelho-Nevers E (2015). *Bifidobacterium spp.* bacteremia: risk factors in adults and in infants. *Clin Infect Dis*. 61: 482-4.

Weizman Z, Alsheikh A (2006). Safety and tolerance of a probiotic formula in early infancy comparing two probiotic agents: a pilot study. *J Am Coll Nutr*. 25: 415-419.

Xu M, Wang J, Wang N, Sun F, Wang L, Liu XH (2015). The Efficacy and Safety of the Probiotic Bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Infantile Colic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 10: e0141445.

Yu Z, Chen J, Liu Y, Meng Q, Liu H, Yao Q, Song W, Ren X, Chen X (2023). The role of potential probiotic strains *Lactobacillus reuteri* in various intestinal diseases: New roles for an old player. Front Microbiol. 14: 1095555

Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, O'Toole PW, Pot B, Vandamme P, Walter J, Watanabe K, Wuyts S, Felis GE, Gänzle MG and Lebeer S (2020). A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. Int J Syst Evol Microbiol. 70: 2782–2858.

Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashardes S, Kotler E, Zur M, Regev-Lehavi D, Brik RB, Federici S, Cohen Y, Linevsky R, Rothschild D, Moor AE, Ben-Moshe S, Harmelin A, Itzkovitz S, Maharshak N, Shibolet O, Shapiro H, Pevsner-Fischer M, Sharon I, Halpern Z, Segal E, Elinav E (2018). Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features Cell. 174: 1388-1405.e1321.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat (BMLEH). Es schützt die Gesundheit der Menschen präventiv in den Tätigkeitsbereichen des Public Health und des Veterinary Public Health. Das BfR berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebens- und Futtermittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h. c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen