Bundesinstitut für Risikobewertung

14. September 2020

Aktualisierte Stellungnahme zum gesundheitlichen Nutzen von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit Zusatz von „Probiotika“

Bitte beachten:

Das BfR hat in der Zwischenzeit eine aktualisierte Version der Stellungnahme erstellt. Sie ist zu finden unter:

https://www.bfr.bund.de/stellungnahme/gesundheitlicher-nutzen-von-saeuglingsnahrung-mit-zusatz-von-probiotika-wissenschaftlich-weiterhin-nicht-belegt/

Aus Gründen der Transparenz finden Sie die Stellungnahme auf den nachfolgenden Seiten in ihrer ursprünglichen Fassung.

© BfR | bfr.bund.de

Aktualisierte Stellungnahme zum gesundheitlichen Nutzen von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit Zusatz von „Probiotika“

Aktualisierte Stellungnahme Nr. 040 des BfR vom 14. September 2020

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 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 bewertet.

Das Institut kommt zu dem Ergebnis, dass für einen Teil der Bakterienstämme nur sehr wenige Studien mit gesunden Säuglingen durchgeführt wurden. Aus den zurzeit vorliegenden Untersuchungsergebnissen ergeben sich jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen bei gesunden Säuglingen. Aus Sicht des BfR sind dennoch weitere Daten aus gut geplanten und kontrollierten Interventionsstudien wünschenswert, um zuverlässige Aussagen über die Sicherheit der Mikroorganismen für den routinemäßigen Einsatz in Säuglingsnahrung treffen zu können.

Das BfR weist zudem darauf hin, dass sich anhand der verfügbaren Daten kein gesundheitlicher Nutzen von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit Zusätzen der bewerteten Bakterienstämme ableiten lässt. Säuglingsnahrungen, denen so genannte „probiotische“ Bakterien zugesetzt sind, haben daher für die Ernährung **von gesunden Säuglingen** keinen Vorteil gegenüber vergleichbaren Produkten ohne derartige Zusätze.

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: Juli 2020) Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen mit den folgenden Bakterien(-stämmen) im Verkehr:

- *Lactobacillus fermentum* CECT5716
- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938
- *Bifidobacterium (B.) lactis* BB-12[1]
- sowie Bifidobakterien der Spezies *B. breve, B. bifidum, B. infantis und B. longum* (die Stammbezeichnungen sind nicht bekannt).

Für die folgende Bewertung wurde eine umfassende Literaturrecherche in den Datenbanken *PubMed* und *Web of Science* durchgeführt, wobei ausschließlich deutsch- und englischsprachige Publikationen berücksichtigt wurden (letzte Recherche: Juli 2020). Dabei wurden in erster Linie Interventionsstudien zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit der o.g. Mikroorganismen bei gesunden, reif geborenen Säuglingen (keine Frühgeborenen!) berücksichtigt. In den

[1] *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* BB-12 wird gegenwärtig ausschließlich in Spezialnahrungen für Frühgeborene und für Neugeborene mit einem Körpergewicht ab 1800 g bis ca. 4000 g nach Klinikentlassung eingesetzt. Da Letztere aus ernährungsphysiologischer Sicht nicht eindeutig als Frühgeborenen-Nahrung einzustufen sind, sondern in ihrer Zusammensetzung denen von Säuglingsanfangsnahrungen sehr nahekommen, wurde *B. lactis* BB-12 mit in die Bewertung einbezogen.

Studien wurden die Bakterienstämme sowohl in Form von angereicherter Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung, als auch in anderer Form (z.B. als Tropfen, Tabletten oder Pulver) verabreicht.

Ferner wurden Leitlinien zur Sicherheitsbewertung von Probiotika in Lebensmitteln (EFSA, 2005; EFSA, 2007; FAO und WHO, 2006) und zur Bewertung von Probiotika in Säuglingsnahrung (Braegger et al., 2011; IOM, 2004; Thomas et al., 2010) herangezogen.

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 beschriebenen 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.

BfR-Risikoprofil: Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit Zusatz probiotischer Bakterien*: Nr. [Nr./Jahr]					
A Betroffen sind	Gesunde Säuglinge				
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei der Fütterung von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit Zusatz der hier bewerteten „probiotischen" Bakterien(-stämme)	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Exposition über Säuglingsnahrung	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung [reversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei	Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich		
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher [1]	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher
[1] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher" sind keine Empfehlung des BfR, sondern haben beschreibenden Charakter.

* Ein gesundheitlicher Nutzen von Zusätzen der hier bewerteten Bakterien(-stämme) ist nicht belegt

2 Ergebnis

Die Spezies *Lactobacillus fermentum, Lactobacillus reuteri, Bifidobacterium animalis, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum* und *Bifidobacterium 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 kaum Erfahrungen zum Einsatz dieser Bakterien in Säuglingsnahrungen vor, und es sind relativ wenige Studien verfügbar, in denen Säuglinge mit Säuglingsnahrungen, die probiotische Bakterien enthalten, gefüttert wurden.

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 drei Studien bekannt, in denen eine Säuglingsnahrung mit Zusatz von *Lactobacillus 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 *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 sind nur wenige wissenschaftliche Daten aus Studien mit gesunden Säuglingen verfügbar. Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ergeben sich jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Schließlich ergeben sich auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen durch die Verwendung von *Bifidobacterium lactis* BB-12 zu Säuglingsnahrung bei gesunden Säuglingen.

Zu einer weiteren in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung auf dem deutschen Markt verwendeten Mischung aus *Bifidobacterium breve, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium infantis* und *Bifidobacterium longum* können keine verlässlichen Aussagen getroffen werden, da nicht bekannt ist, welche Stämme dieser Bakterienspezies in den Säuglingsnahrungen verwendet werden. Eine in Deutschland durchgeführte Interventionsstudie, in der Säuglingsanfangsnahrung mit *Bifidobacterium breve* BR3, *Bifidobacterium bifidum* BF3, *Bifidobacterium longum ssp. infantis* BT1 und *Bifidobacterium longum* BG7 als Studiennahrung verwendet wurde, hat keine negativen Effekte auf Wachstum und Entwicklung der untersuchten Säuglinge gezeigt. Dem BfR sind jedoch keine weiteren Studien bekannt, in denen die Sicherheit dieser vier Bifidobakterienstämme für die Säuglingsernährung untersucht wurde. Auch ist fraglich, ob die Zusammensetzung der in der Studie eingesetzten Nahrung und die darin enthaltene Bifidobakterienmischung mit der in den hierzulande vermarkteten Säuglingsnahrungen übereinstimmt.

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 ggf. vom Verzehr von derart angereicherten Säuglingsnahrungen ausgeschlossen werden können. Es wird empfohlen, die Vermarktung von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit Probiotika-Zusätzen mit einem Marktüberwachungsprogramm zur Erfassung von 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 -stämme bei 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. Die wissenschaftlichen Daten deuten 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.

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 die Eignung von Säuglingsnahrung auf Basis von Proteinhydrolysaten (mit der Zusatzbezeichnung „HA“) mit Zusatz von „probiotischen“ Bakterien(-stämmen) bewerten zu können.

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) 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.

Probiotische Wirkungen sind 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 (gesunde 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 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 in 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

3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle

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-verringernden 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 (Diaz-Ropero et al., 2007; Lara-Villoslada et al., 2007; Mañé et al., 2009; Olivares et al., 2006).

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

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 nach dem ersten Lebensmonat als generell sicher anerkannt [Generally Recognised as Safe (GRAS)][2].

3.1.2 Risikobewertung

Bislang wurden mit *L. fermentum* CECT5716 nur wenige Humanstudien durchgeführt, davon drei Interventionsstudien mit gesunden Säuglingen im ersten und/oder zweiten Lebenshalbjahr (Gil-Campos et al., 2012; Maldonado et al., 2012; Maldonado et al., 2019). 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 Intervention erfolgte über fünf Monate mit Säuglingsanfangsnahrung, die entweder *L. fermentum* CECT5716 (10^7 Koloniebildende Einheiten (KbE)/g) und 0,3 g/100 mL Galactooligosaccharide (GOS) oder nur 0,3 g/100 mL GOS enthielt. Zu Beginn der Studie 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 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

[2] 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. (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=531; letzter Zugriff: 20.07.2020)

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 der Studie von Gil-Campos et al. (2012) 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 und die Häufigkeit von Infektionen (retrospektiv für die vergangenen drei Jahre) der Kinder zu ermitteln sowie verschiedene Stuhlparameter (im Alter von drei Jahren) zu untersuchen: Weder im Wachstum noch in den sonstigen erfassten Parametern 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 eine 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. Von den ursprünglich einbezogenen Säuglingen beendeten 188 die Studie; d.h. die Drop-out-Rate lag bei 22,5 %. Auch in dieser Studie 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; sie war aber mit hoher Wahrscheinlichkeit geringer, als bei ausschließlicher Fütterung von Studiennahrung im ersten Lebenshalbjahr.

Schließlich führten Maldonado et al. (2019) eine weitere Interventionsstudie durch, in der sie 236 gesunde Säuglinge 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 Konzentrationen von 10^7 KbE/g - ernährten. Die Kinder wurden zu Studienbeginn sowie nach zwei, vier, sechs, neun und zwölf Monaten untersucht. Die Drop-out-Rate in dieser Studie lag bei 19 %, wobei sich die Studienabbrecher etwa gleich über die drei Arme verteilten. 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 im Zusammenhang mit den Studiennahrungen keine 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.

Zusammenfassend geben die mit gesunden 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 weder mit Wachstumsverzögerungen noch mit anderen kurz- oder mittelfristigen negativen gesundheitlichen Effekten verbunden ist.

Für zuverlässige Aussagen über die Sicherheit einer routinemäßigen 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.

3.1.3 Nutzenbewertung

Zur Bewertung des gesundheitlichen Nutzens von *L. fermentum CECT5716* für gesunde 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, wobei die von Maldonado et al. (2012) als einzige mit dem Ziel durchgeführt wurde, den Nutzen einer Folgenahrung mit *L. fermentum* CECT5716-Zusatz bei Säuglingen im zweiten Lebenshalbjahr zu untersuchen.

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 auftretender Infektionen. Als sekundäre Endpunkte wurden Gewichtsentwicklung, Länge und Kopfumfang der Säuglinge sowie das Auftreten von Fieber, Antibiotikagaben, aber auch die Konzentrationen von kurzkettigen Fettsäuren, IgA und die Zusammensetzung der Stuhlmikrobiota sowie wiederholtes Auftreten von Atemwegsinfekten (definiert als dreimalig oder häufiger) erfasst.

Wie oben beschrieben, wurden in die Studie 215 Säuglinge im Alter von sechs Monaten einbezogen, die bis zum Ende des ersten Lebensjahres eine 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 erhielten. Die Drop-out-Rate lag bei 22,5 %.

In der Interventionsgruppe wurde eine signifikant geringere Häufigkeit von Infektionen der oberen Atemwege und des Gastrointestinaltrakts beobachtet. 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.

Auch in den bereits beschriebenen Studien von Gil-Campos et al. (2012) und Maldonado et al. (2019) wurden im ersten Lebenshalbjahr signifikant geringere Häufigkeiten 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 und kindliche Faktoren die Wirkungen von *L. fermentum* CECT5716 beeinflussen könnten (Maldonado et al., 2019). Da diese 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 aufzudecken 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 sowie in den Konzentrationen von kurzkettigen Fettsäuren und IgA im Stuhl fanden.

Eine Recherche in der Datenbank der US National Library of Medicine zur Registrierung klinischer Studien[3] 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 verabreicht wurde. Die Ergebnisse dieser Studie sind bislang nicht publiziert und können daher nicht bewertet werden.

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. Daten zur Eignung von Säuglingsnahrung mit *L. fermentum* CECT5716 zur Fütterung von Säuglingen mit Blähungen, Verstopfung, Koliken oder vermehrtem Aufstoßen und Spucken liegen nicht vor.

Um zuverlässige Aussagen über den Nutzen dieses Bakterienstamms als Bestandteil von Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung treffen zu können, sind die Ergebnisse weiterer kontrollierter Studien abzuwarten.

3.2 *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

3.2.1 Mögliche Gefahrenquelle

L. reuteri DSM 17938 wurde durch Entfernung von zwei für Antibiotikaresistenz verantwortlichen Genen aus *L. reuteri* ATCC 55730 erzeugt und wird in der Literatur 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 der Herstellungsprozess die Eigenschaften von

[3] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03467334?cond=lactobacillus+fermentum&draw=2&rank=3 (letzter Zugriff: 27.07.2020)

probiotischen Bakterien beeinflussen kann, was von Grześkowiak et al. (2011) anhand von *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 Bakterienstamms zur Therapie von – meist gastrointestinalen – Erkrankungen zu gewinnen. Negative Effekte wurden dabei nicht beobachtet (Abrahamsson et al., 2007; Abrahamsson et al., 2013; Connolly et al., 2005 (Teilkollektiv aus Abrahamsson et al., 2007); Forsberg et al., 2013; Roos et al., 2013; Weizman und Alsheikh, 2006).

3.2.2 Risikobewertung

Zur Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung liegen Ergebnisse aus drei Interventionsstudien mit gesunden Säuglingen vor (Cekola et al., 2015; Lee et al., 2015; Papagaroufalis et al., 2014):

Cekola et al. (2015) rekrutierten in den ersten 14 Tagen nach der Geburt 84 Säuglinge, die über etwa vier Monate mit einer *L. reuteri* DSM 17938-angereicherten Studiennahrung (10^6 KbE/g bzw. 10^8 KbE/Tag) ernährt wurden; 79 weitere Säuglinge erhielten eine vergleichbare Säuglingsnahrung ohne Probiotika (Kontrollgruppe). Die Drop-out-Rate lag bei 29 %. Zwischen den beiden Studienarmen 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 nur sechs der registrierten Effekte als wahrscheinlich mit der Studiennahrung assoziiert eingestuft.

In eine weitere Studie von Lee at al. (2015) wurden 140 Säuglinge in den ersten 14 Tagen nach der Geburt einbezogen 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 Studiennahrungen 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 Autoren wurden zwischen den beiden Studienarmen 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 Kontroll-

gruppe ohne Probiotika-Exposition beinhaltete. Daher können aus dieser Studie keine zuverlässigen Schlussfolgerungen zur Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung gezogen werden.

Schließlich führten Papagaroufalis et al. (2014) eine randomisierte, placebokontrollierte Interventionsstudie durch, in der 88 Säuglinge innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt (stratifiziert nach Geburtsmodus und Geschlecht) für 28 Tage mit *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung ($1{,}2 \times 10^6$ KbE pro mL Nahrung) oder einer Standardsäuglingsnahrung 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; die Autoren gaben jedoch nicht an, 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 Autoren waren die D- und L-Laktatkonzentrationen in beiden Gruppen nach 14 Tagen vergleichbar.

Zwei weitere Interventionsstudien wurden mit dem Ziel durchgeführt, die Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938 bei Säuglingen mit Koliken (N=20) (Fatheree et al., 2017) und bei Kindern zwischen zwei und fünf Jahren mit einer hohen Prävalenz von Durchfallerkrankungen (N=60) (Kosek et al., 2019) zu belegen:

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 Interventionsstudien mit *L. reuteri* DSM 17938 wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Beschwerden von Säuglingen mit Koliken zu lindern (siehe 3.2.3). 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 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. 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.

Insgesamt ist die Datenbasis zur Bewertung der Sicherheit von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung begrenzt. Für eine zuverlässige Bewertung der (Langzeit-)Sicherheit des routinemäßigen Einsatzes von *L. reuteri* DSM 17938 in Säuglingsnahrung für gesunde Säuglinge sind weitere kontrollierte Studien mit ausreichend langer Studiendauer und Nachbeobachtungszeit notwendig.

3.2.3 Nutzenbewertung

3.2.3.1 Prävention von Durchfallerkrankungen

Gutiérrez-Castrellón et al. (2014) untersuchten die Wirkung von *L. reuteri* DSM 17938 auf das Auftreten und die Dauer von Durchfallerkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern, die in Kindertagesstätten in Mexiko betreut wurden. In vier Tagesstätten wurden insgesamt 336 Kinder im Alter von sechs bis 36 Monaten rekrutiert, die pro Tag fünf Tropfen einer öligen Suspension mit *L. reuteri* (1×10^8 KbE/Tag) (n=168) oder ein Placebo (n=168) erhielten. 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 Fehltage 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 *L. reuteri* DSM 17938 in Form einer öligen Suspension verabreicht wurde, lassen sich die Ergebnisse nicht auf 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 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 und - konsistenz 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 von den Autoren 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 der Autoren – gegebenenfalls 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.

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.

3.2.3.2 Prävention von Koliken, Reflux und Verstopfung

Indrio et al. (2014) untersuchten die Möglichkeit des Einsatzes von *L. reuteri* DSM 17938 zur Prävention von Koliken, Reflux und Konstipation bei gesunden Säuglingen, indem sie 554 Säuglinge innerhalb der ersten Woche nach der Geburt rekrutierten 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 supplementierten. Nach einem und nach drei Monaten wurden die Daten von 468 Säuglingen (15 % Drop-out) ausgewertet. Die Ergebnisse deuten auf einen positiven Effekt von *L. reuteri* DSM 17938 – verabreicht in öliger Suspension – auf die gastrointestinalen Funktionen der Säuglinge hin: Die Verum-Gruppe wies nach einem Monat signifikant geringere Schreizeiten und eine signifikant höhere Stuhlfrequenz und nach drei Monaten zusätzlich seltener Reflux-Symptome auf. 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 von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung auf das Auftreten von Säuglingskoliken ableiten lässt (Cekola et al., 2015).

Schließlich führten Savino et al. (2015) eine Studie mit 105 Säuglingen durch, die ab den ersten 14 Tagen nach der Geburt 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 Präparate 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.

3.2.3.3 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 Schreihäufigkeit: drei Tage/Woche oder häufiger und Schreidauer: drei Stunden/Tag oder länger) reduziert. 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 Szajewska et al. (2013), Chau et al. (2015) und Mi et al. (2015) berichteten aus placebokontrollierten Interventionsstudien mit 80, 52 bzw. 42 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. Die Autoren rekrutierten 167 Säuglinge mit Symptomen einer Kolik (nach Wessel-Kriterien) innerhalb der ersten drei Lebensmonate und behandelten sie 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. 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 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.

Schließlich wurde von Turco et al. (2020) 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 untersucht. In die Studie wurden 241 (124/117) ansonsten gesunde Säuglinge mit Koliken im Alter von unter vier Monaten einbezogen. Die Intervention wurde über einen Zeitraum von vier Wochen durchgeführt. Die am Tag 28 gemessenen mittleren Schreizeiten (primärer Endpunkt) waren in der Gruppe, die die Standardnahrung erhalten hatte, signifikant kürzer als in der Interventionsgruppe. Bedeutende negative Effekte wurden nicht berichtet.

Insgesamt liefern die vorhandenen Studienergebnisse keine hinreichende Evidenz dafür, dass eine *L. reuteri* DSM 17938-angereicherte (partiell hydrolysierte) Säuglingsanfangsnahrung erfolgreich zu Behandlung von Säuglingskoliken eingesetzt werden kann.
Zwar gibt es Hinweise darauf, dass *L. reuteri* DSM 17938 in öliger Suspension in 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 wurden bei den verbliebenen 34 Säuglingen in der Verum-Gruppe signifikant seltener Erbrechen und eine signifikant beschleunigte Magenentleerung festgestellt. Adverse Effekte wurden nicht dokumentiert. Angesichts der geringen Probandenzahl und der Drop-out-Rate von 19 % liefern diese Ergebnisse Hinweise, aber keine Belege für einen therapeutischen Nutzen von *L. reuteri*-Tropfen bei Säuglingen mit Reflux-Symptomen.

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 Regurgitation[4]. In die Studie wurden 80 Säuglinge (40/40) einbezogen, die im 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 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 (Proteinhydrolysat, 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 angesichts der kurzen Interventionszeit von vier Wochen auf Basis dieser Studie keine Aussagen zu Langzeiteffekten von *L. reuteri* DSM 17938-angereicherter Säuglingsnahrung treffen.

c) Verstopfung

Coccorullo et al. (2010) untersuchten bei 44 nicht gestillten Säuglingen, die älter als sechs Monate waren und unter chronischer Verstopfung litten, 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 placebokontrolliert 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).

Sung et al. (2013), Anabrees et al. (2013) und Urbańska und Szajewska (2014) sowie Harb et al. (2016), Schreck Bird et al. (2017), Sung et al. (2018) und Xu et al. (2015) schlussfolgerten in (systematischen) Reviews, dass es zwar Hinweise dafür gibt, dass *L. reuteri* bei funktionellen gastrointestinalen Störungen wie Reflux, 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.

d) Akute Durchfallerkrankungen

Zwei Interventionsstudien wurden 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

[4] 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.

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.

Ein systematischer Review über den Einsatz von Probiotika bei akuten Durchfallerkrankungen ergab - auf Basis der einbezogenen Studien, die nach Aussage der Autoren von geringer methodischer Qualität waren - 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).

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 Säuglingsnahrung ableiten.

3.3 Bifidobakterien

3.3.1 Mögliche Gefahrenquelle

In den auf dem deutschen Markt angebotenen Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen wurden Zusätze von *Bifidobacterium* (*B.) lactis* BB-12 sowie von einer Mischung der Bifidobakterien *B. breve*, *B. bifidum, B. infantis* und *B. longum* identifiziert. Zu letzteren liegen keine Angaben über die eingesetzten Stämme vor.

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.

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).

In Studien zur Antibiotikaresistenz wurde eine erworbene Tetracyclinresistenz von *B. animalis ssp. lactis* festgestellt (Kastner et al. 2006; Masco et al. 2006). Das dadurch zu erwartende Gesundheitsrisiko für Kinder wurde jedoch als gering eingestuft, u. a. weil Tetracyclin normalerweise bei Säuglingen und Kleinkindern nicht angewendet wird und in Laboruntersuchungen gezeigt wurde, dass das Resistenzgen nicht auf andere Bakterien im Darm übergeht (Gibson et al., 2009).

3.3.1.1 Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12

Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12 (frühere Bezeichnung: *Bifidobacterium bifidum* BB-12 oder auch: *Bifidobacterium lactis* BB-12; im Folgenden *B. lactis* BB-12) wird zur Verwendung in Lebensmitteln als ausreichend charakterisiert angesehen (EFSA, 2011). Der GRAS-Status wurde *B. lactis* BB-12 im Jahr 2003 von der FDA für die Verwendung in Lebensmitteln, einschließlich Säuglingsnahrung für Säuglinge ab einem Alter von vier Monaten zuerkannt[5]. Es sei 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.

3.3.1.2 B. breve, *B. animalis*, *B. longum* und *B. bifidum*

Die EFSA hat *B. breve*, *B. animalis*, *B. longum* und *B. bifidum* als QPS (Qualified Presumption of Safety) eingestuft (EFSA, 2013). Von der FDA liegen GRAS-Bescheide zu *B. breve M-16V* (GRN 455[6]) zur Verwendung in Säuglingsnahrungen für besondere Zwecke und zu *B. longum BB536* (GRN 268[7]) 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.

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.

3.3.2 Risikobewertung von *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12

Die Verträglichkeit und Sicherheit von *B. lactis* BB-12-angereicherter Säuglingsnahrung – allein oder in Kombination mit anderen Bakterienstämmen – wurde in drei kontrollierten Studien mit gesunden Säuglingen untersucht (Weizman und Alsheikh, 2006; Saavedra et al., 2004; Vlieger et al., 2009). In diesen Studien wurden nach placebokontrollierter Fütterung von Säuglingsnahrungen mit *B. lactis* BB-12 in Dosierungen von 10^6 und 10^7 KbE pro g Nahrung (in Pulverform) bei gesunden, reif geborenen Säuglingen über eine Dauer von einem bis maximal sechs Monaten keine Unterschiede im Wachstum sowie in weiteren Parametern wie Fütterungsverhalten (Mahlzeitenhäufigkeit und -verzehrmengen) sowie Stuhlhäufigkeit und -eigenschaften (z. B. Konsistenz, Farbe, pH-Wert, Art und Anzahl von Bakterien in den

[5] GRN No. 49 vom 19.03.2002 und 28.11.2005: Substance: *Bifidobacterium lactis strain* Bb12 and *Streptococcus thermophilus strain* Th4; Intended Use: Ingredients in milk-based infant formula that is intended for consumption by infants four months and older, at levels not to exceed good manufacturing practice (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=49&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=column&search=GRN%20No%2E%C2%A4DECIMAL%C2%A449; letzter Zugriff 07.07.2020).

[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 10^8 colony forming units per gram of infant formula powder (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&id=455; letzter Zugriff: 18.08.2020).

[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 $1x10^{10}$ colony forming units (cfu) per serving and in milk based powdered infant formula at a level of $1x10^{10}$ cfu per gram of infant formula powder that is intended for consumption for term infants aged 9 months and older *B. longum strain* BB536 (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&id=268; letzter Zugriff: 07.07.2020).

Fäzes) beobachtet. Weiterhin wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Wirkungen wie Erbrechen, Spucken und Durchfall festgestellt, und nach Aussage der Autoren traten auch keine sonstigen mit der Fütterung verbundenen negativen Effekte auf.

Angesichts der Tatsache, dass Bifidobakterien aufgrund ihrer säureproduzierenden Eigenschaften ein kariogenes Potenzial besitzen, führten Taipale et al. (2012) eine Interventionsstudie durch, um bei Säuglingen im Alter von einem bis zwei Monaten die Effekte von *B. lactis* BB-12 auf die orale Besiedlung mit *Streptococcus mutans* zu untersuchen. In die Studie wurden 94 Säuglinge einbezogen, denen placebokontrolliert Tabletten mit entweder Xylitol allein oder in Kombination mit *B. lactis* BB-12 (5×10^9 KbE) verabreicht wurden. Von den mit Xylitol-Präparaten - mit oder ohne *B. lactis* BB-12 - behandelten Säuglingen (N=75; 37/38) wurden 67 (32/35) bis zum Alter von zwei Jahren weiterverfolgt. Im Alter von acht Monaten und zwei Jahren wurde der Effekt auf die Besiedlung mit *Streptococcus mutans* gemessen. Dabei wurde keine permanente orale Besiedlung mit *B. lactis* BB-12 und keine signifikanten Unterschiede in der Besiedlung mit *Streptococcus mutans* festgestellt, woraus die Autoren schlussfolgern, dass *B. lactis* BB-12 keine negativen Effekte auf die Zahngesundheit hat. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Probandenzahl klein war und dass nur ein Teil der Probanden die vorgeschriebene Einnahme von *B. lactis* BB-12 über den gesamten Zeitraum von zwei Jahren befolgte; die Präparate wurden im Durchschnitt nur über 15 Monate eingenommen. Adverse Effekte im Zusammenhang mit der Einnahme von *B. lactis* BB-12 wurden nicht beobachtet (Taipale et al., 2013; Taipale et al., 2016).

Eine Reihe weiterer Interventionsstudien wurde mit dem primären Ziel durchgeführt, eventuelle positive gesundheitliche Wirkungen von *B. lactis* BB-12-angereicherter Säuglingsnahrung zu untersuchen (siehe 3.3.3). Auch in diesen Studien wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse bei gesunden Säuglingen keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen von *B. lactis* BB-12 oder Säuglingsnahrung mit *B. lactis* BB-12 bis zu den in den Studien eingesetzten Konzentrationen ergeben.

Die vorliegenden Studien waren von unterschiedlicher methodischer Qualität und wurden überwiegend mit dem primären Ziel durchgeführt, positive Effekte von *B. lactis* BB-12 zu belegen. Zum Teil wurden nur kleine Studiengruppen untersucht, mit kurzen Interventions- und Nachbeobachtungszeiten. Die von internationalen Organisationen aufgestellten Kriterien für die Sicherheitsbewertung von Säuglingsnahrungen, denen neue, nicht essentielle Substanzen wie Bakterienstämme zugesetzt werden, wurden in den Studien nur teilweise erfüllt.

3.3.3 Nutzenbewertung von *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12

a) Effekte auf die Darmflora und das Immunsystem

In einer placebokontrollierten Interventionsstudie von Bakker-Zierikzee et al. (2005) wurden die Wirkungen von üblicher Säuglingsnahrung im Vergleich zu Säuglingsnahrung mit Zusatz von GOS/FOS (90:10) oder *B. lactis* BB-12 (6×10^{10} KbE pro Liter Nahrung) auf die Darmflora untersucht. Nach 16 Wochen Intervention wies die mit *B. lactis* BB-12-Nahrung gefütterte Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe keine Unterschiede in der fäkalen Konzentration von Bifidobakterien, kurzkettigen Fettsäuren, Milchsäure und im pH-Wert des Stuhls auf. Auch die im Stuhl der *B. lactis* BB-12-Gruppe gemessenen Konzentrationen an sIgA unterschieden sich nicht von denen in der Kontrollgruppe (Bakker-Zierikzee et al., 2006).

Rautava et al. (2006) untersuchten bei 81 Säuglingen unter zwei Monaten die Wirkung von *B. lactis* BB-12 auf die Entstehung von Infektionserkrankungen, indem sie den Säuglingen placebokontrolliert bis zum Alter von zwölf Monaten Säuglingsnahrung mit *B. lactis* BB-12 und *L. rhamnosus* (1×10^{10} KbE pro g Nahrung) fütterten und die Konzentrationen von sIgA und weiteren immunologisch relevanten Faktoren (TGF-β2, sCD4) im Serum untersuchten. Es wurden auch in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt.

In einer weiteren Studie von Holscher et al. (2012) wurde bei 172 Säuglingen der Effekt von *B. lactis* BB-12-angereicherter Säuglingsnahrung auf die Konzentrationen von sIgA im Serum untersucht. Dabei wurde bei vaginal entbundenen Säuglingen, die mit der Interventions-Formula ernährt wurden, nach zwei und nach sechs Wochen eine tendenziell stärkere Erhöhung der sIgA-Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Bei Säuglingen, die durch Kaiserschnitt entbunden worden waren, wurde dagegen kein Effekt der Intervention auf die sIgA-Konzentrationen beobachtet.

b) Effekte auf das Wachstum von gesunden Säuglingen

Die Effekte der Anreicherung von Säuglingsnahrung mit *B. lactis* BB-12 auf das Wachstum von Säuglingen wurde in mehreren kontrollierten Interventionsstudien untersucht, die in einen systematischen Review von Szajewska et al. (2010) bzw. Szajewska und Chmielewska (2013)[8] einbezogen wurden. Insgesamt wurden in dem systematischen Review sieben Interventionsstudien mit gesunden, reif geborenen Säuglingen analysiert, die jeweils über einen bis maximal sieben Monate mit *B. lactis* BB-12-angereicherter Säuglingsnahrung ernährt worden waren. Die eingesetzten Dosierungen von *B. lactis* BB-12 lagen zwischen 10^6 und $3{,}6 \times 10^9$ KbE pro g Nahrung. Die in den Studien verwendeten Säuglingsnahrungen waren in ihren sonstigen Zusammensetzungen, insbesondere hinsichtlich der Proteingehalte (1,8 bis 2,2 g Protein/100 kcal) und deren Hydrolysierungsgrad, sehr heterogen. Ferner waren die Studien mit Blick auf die Randomisierungs- und Verblindungsverfahren von unterschiedlicher Qualität und wiesen bei relativ geringen Probandenzahlen teilweise hohe Drop-out-Raten auf. Für die untersuchten Wachstumsparameter – Zunahme von Gewicht, Länge und Kopfumfang sowie Body Mass Index (BMI) – wurden weder in den Einzelstudien, noch in der Gesamtschau der Ergebnisse signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen festgestellt (Szajewska und Chmielewska, 2013).

Unter den in einer anderen Analyse von Steenhout et al. (2009) betrachteten Studien waren einige in Südafrika mit Säuglingen durchgeführt worden, deren Mütter HIV-positiv waren und bei denen sich durch die Fütterung von *B. lactis* BB-12-angereicherter Nahrung eine Tendenz zu höheren Gewichtszunahmen zeigte (Steenhout et al., 2009). Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass die Fütterung von *B. lactis* BB-12-angereicherter Säuglingsnahrung unter bestimmten Bedingungen einen positiven Effekt auf die Gewichtszunahme von Säuglingen haben könnte. Die Ergebnisse lassen sich jedoch nicht auf gesunde Säuglinge in Industrieländern übertragen.

In einer Interventionsstudie von Mitra et al. (2014), deren Ergebnisse dem BfR nur in Form eines Konferenz-Abstrakts vorliegen, wurden 92 Säuglinge mit Säuglingsanfangsnahrung ernährt, die entweder *L. reuteri* DSM 17938 oder *B. lactis* BB-12 oder keine Mikroorganismen enthielten. Zum Vergleich diente eine Referenzgruppe gestillter Säuglinge. Im zweiten Lebenshalbjahr wiesen die drei mit Säuglingsanfangsnahrung ernährten Gruppen signifikant höhere anthropometrische Maße auf (z-Scores von Gewicht, Länge und Kopfumfang) als die

[8] Die Metaanalyse von Szajewska und Chmielewska (2013) ist eine Aktualisierung der früheren von Szajewska et al. (2010).

gestillten Säuglinge. Zwischen den drei Interventionsarmen bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede.
Aus Sicht des BfR sind die in dieser Studie zwischen gestillten und nicht gestillten Säuglingen beobachteten Unterschiede im Wachstum weniger auf die Zusätze von *L. reuteri* DSM 17938 oder *B. lactis* BB-12 als auf die Fütterung von Säuglingsnahrung gegenüber Muttermilch zurückzuführen. Diese Vermutung wird durch Befunde aus anderen Studien gestützt, in denen sich die Körperzusammensetzung und anthropometrische Maße zwischen gestillten und nicht gestillten Säuglingen signifikant unterschieden (Dewey, 1998; Dewey et al., 1995). Darüber hinaus sei hier darauf hingewiesen, dass die Studie von Mitra et al. (2014) in Indien durchgeführt wurde, so dass fraglich ist, ob die Ergebnisse auf die Situation in Deutschland übertragen werden können.

c) Effekte auf Durchfallerkrankungen, andere Infektionen und Allergien

In einer Interventionsstudie von Chouraqui et al. (2004) wurden bei 90 Säuglingen, die zu Beginn etwa vier Monate alt waren und für etwa 140 Tage placebokontrolliert mit *B. lactis* BB-12-angereicherter Säuglingsnahrung ernährt wurden, keine Unterschiede in der Häufigkeit und Schwere von akuten Durchfällen, jedoch in der Anzahl der Tage mit Durchfall pro Kind beobachtet.

Rautava et al. (2009) beobachteten bei insgesamt 72 Säuglingen und Fütterung von Säuglingsnahrung mit *Lactobacillus GG* und *B. lactis* BB-12 über einen Zeitraum von sieben Monaten signifikant weniger Fälle von akuter Mittelohrentzündung und eine signifikant geringere Verwendung von Antibiotika sowie eine geringere Wiederholungsrate von Atemwegsinfekten. Die beobachteten Wirkungen lassen sich nicht eindeutig auf *B. lactis* BB-12 zurückführen, da die verwendete Säuglingsnahrung mit zwei verschiedenen Bakterienstämmen angereichert war.

In der bereits in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Interventionsstudie von Taipale et al. (2011) wurde bei 62 % der mit *B. lactis* BB-12 (5×10^9 KbE) supplementierten Säuglinge im Alter von acht Monaten *B. lactis BB-12* in den Fäzes nachgewiesen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von gastrointestinalen Infekten, akuten Mittelohrentzündungen und der Verwendung von Antibiotika, wohl aber eine signifikant geringere Rate von Atemwegsinfekten, beobachtet. Da das primären Ziel dieser Studie war, die Effekte von *B. lactis* BB-12 auf die orale Besiedlung mit *Streptococcus mutans* zu untersuchen, lassen sich daraus keine zuverlässigen Schlussfolgerungen zu sonstigen gesundheitlichen Effekten von *B. lactis* BB-12 ziehen.

Weizman et al. (2005) untersuchten die Effektivität von Säuglingsnahrung mit *B. lactis* BB-12 oder *L. reuteri* ATCC 55730, jeweils 10^7 KbE pro g Nahrung (Pulver), gegenüber Placebo, zur Prävention von Infektionen bei 201 (73/68/60) Säuglingen im Alter von vier bis zehn Monaten. Die Säuglingsnahrungen wurden über 12 Wochen gefüttert. Primäre Endpunkte waren Häufigkeit und Dauer von Fieber, Atemwegserkrankungen, Durchfall und Häufigkeit von Klinikbesuchen, Antibiotikaverschreibungen und Fehltagen in der Kinderbetreuung. Außerdem wurden das Fütterungsverhalten, Wachstumsparameter, Verhaltensänderungen, Stuhlcharakteristiken und eventuelle Nabenwirkungen erfasst. Die Kinder wurden zu Beginn der Studie und nach vier, acht und 12 Wochen untersucht. Die drei Studienarme unterschieden sich zu Beginn der Intervention nicht wesentlich. Im Untersuchungszeitraum traten in der *B. lactis* BB-12-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe seltener Fieber und Durchfall auf; die beiden Studienarme unterschieden sich nicht in der Häufigkeit von Atemwegserkrankungen und den sonstigen Parametern.

In einer weiteren kontrollierten Interventionsstudie in Kindertagesstätten in Zagreb (Kroatien) wurde untersucht, ob die Einnahme von *B. lactis* BB-12 das Auftreten von gastrointestinalen und respiratorischen Infekten bei Kindern im Alter von vier bis fünf Jahren reduziert. In diese Studie wurden 210 Kinder (104/106) aus drei Einrichtungen einbezogen, die nach Randomisierung entweder das Studienprodukt (10^9 KbE/Tag) oder ein Placebo, jeweils in Pulverform und eingerührt in Milch, Joghurt oder andere Getränke, über einen Zeitraum von 90 Tagen erhielten. Die Eltern führten Tagebuch über die Compliance und über die bei den Kindern aufgetretenen Krankheiten sowie deren Dauer und die dadurch bedingten Fehltage in der Kindertagesstätte. Die Auswertung der Daten ergab keinen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der Häufigkeit und Dauer von respiratorischen oder gastrointestinalen Infektionen und somit keinen Nutzen von *B. lactis* BB-12 zur Prävention dieser im Kindesalter häufig auftretenden Infekte (Hojsak et al., 2016).

Schließlich führten Bocquet et al. (2013) eine multizentrische Interventionsstudie durch, um die Wirkung von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung, die entweder mit *B. lactis* CNCM I-3446 (identisch mit *B. lactis* BB-12) oder mit *B. lactis* CNCM I-3446 und GOS/FOS angereichert war, auf die Häufigkeit des Auftretens von Infektionen zu untersuchen. In die Studie wurden 568 nicht gestillte Säuglinge innerhalb des ersten Lebensmonats einbezogen. Die Studiennahrungen wurden bis zum Ende des ersten Lebensjahres gefüttert. Von 439 Säuglingen, die bis zum Ende in der Studie verblieben (23 % Drop-out), wurden 321 (156/165) Datensätze bzw. 56 % der ursprünglich rekrutierten Säuglinge in die Auswertung einbezogen. Als Grund für den Drop-out von 129 Probanden gaben die Autoren Protokollverletzungen an. Eine per Protokoll-Analyse der Daten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen in der Häufigkeit von Infektionserkrankungen sowie im Wachstum, der Verwendung von Antibiotika sowie in der Stuhlkonsistenz und -frequenz. Bei je etwa der Hälfte der beiden Studienarme (49,5 % der *B. lactis* BB-12/GOS/FOS-Gruppe und 54 % der *B. lactis* BB-12-Gruppe) wurden nicht näher beschriebene gastrointestinale Störungen registriert. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Beschwerden auf die Zufuhr von *B. lactis* BB-12 zurückzuführen waren. Angesichts der hohen Drop-out-Rate und der Tatsache, dass es in dieser Studie keine Kontrollgruppe (ohne *B. lactis* BB-12-Exposition) gab, sind die Studienergebnisse nicht als Beleg für die sichere und wirksame Verwendung von *B. lactis* BB-12-angereicherter Säuglingsnahrung geeignet.

Zur Untersuchung der Möglichkeit, *B. lactis* BB-12 zur Behandlung von Allergien zu verwenden, wurde von Gore et al. (2012) eine Interventionsstudie mit 208 drei bis sechs Monate alten Säuglingen mit allergischen Ekzemen durchgeführt. Die Säuglinge wurden über drei Monate mit extensiv hydrolysierter Säuglingsnahrung gefüttert, die entweder Zusätze von *B. lactis* CNCM I-3446 (identisch mit *B. lactis* BB-12) oder *L. paracasei* CNCM I-2, jeweils in Konzentrationen von 10^{10} KbE/Tag oder in der Kontrollgruppe Maltodextrin enthielten. Die Studie zielte darauf ab, den Nutzen der beiden Bakterienstämme zur Behandlung von allergischen Ekzemen – zusätzlich zur topischen Anwendung von Cortisonsalben – zu untersuchen. Im Verlauf der Intervention zeigten sich unterschiedslos in allen Gruppen signifikante Verbesserungen der Ekzeme (mittels SCORAD-Score bestimmt). Angesichts der Tatsache, dass die Besserungen auch in der Kontrollgruppe beobachtet wurden, kann die positive Veränderung nicht auf die verwendeten Bakterienstämme zurückgeführt werden. Auch wurden keine Unterschiede zwischen den drei Studienarmen in weiteren sekundär untersuchten Parametern sowie in der Progression von allergischen Erkrankungen bis zum Alter von einem bis drei Jahren festgestellt. Von den Eltern berichteten 31 % über negative Effekte bei ihren Kindern wie Erbrechen, Koliken, grünen und weichen Stuhl sowie Verweigerung der Nahrungsaufnahme (Gore et al., 2012), die die hohe Rate von Studienabbrechern (17,5 %) zum Teil erklären. Auch aus dieser Studie lässt sich kein positiver gesundheitlicher Effekt von *B. lactis*

BB-12 ableiten. Negative gastrointestinale Effekte durch *B. lactis* können auf Basis der Befunde dieser Studie nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend lassen die vorhandenen Studiendaten keine zuverlässigen Aussagen über positive Effekte der Fütterung von *B. lactis* BB-12-angereicherter Säuglingsnahrung auf immunologische Faktoren und/oder das Wachstum und die Entstehung von Infektionserkrankungen bei ansonsten gesunden Säuglingen zu. Auch gibt es keine hinreichenden wissenschaftlichen Belege für einen gesundheitlichen Nutzen von *B. lactis* BB-12 bzw. *B. lactis* BB-12-angereicherter (extensiv oder partiell) hydrolysierter Säuglingsnahrung.

3.3.4 Risiko und Nutzenbewertung von *B. breve, B. bifidum, B. infantis und B. longum*

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 der Publikation dazu 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 dieser Studie war es, die Effekte von Säuglingsanfangsnahrung, die mit den genannten Bakterienstämmen angereichert ist, auf die Darmflora von gesunden Säuglingen im ersten Lebensjahr und 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 Säuglingsnahrung ohne Bakterienzusatz ernährt wurden. Die Konzentration der Bifidobakterien lag bei insgesamt 10^7 KbE/g Pulver. Im ersten Lebensjahr wurden jeweils fünf Stuhlproben der Kinder untersucht und funktionelle Analysen durchgeführt. Außerdem wurden der allgemeine 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 worden waren. Auch wurden zwischen den beiden Studienarmen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Wachstums, des Einsatzes von Antibiotika oder anderer Gesundheitsparameter beobachtet (Bazanella et al., 2017).

Die Studienergebnisse von Bazanella et al. (2017) 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 in den verwendeten Konzentrationen von gesunden Säuglingen gut vertragen wird und dass die Fütterung dieser Säuglingsnahrung keine negativen Effekte auf Wachstum und Entwicklung von gesunden Säuglinge hatte. Aus der Studie liegen keine Daten vor, die einen gesundheitlichen Nutzen der verwendeten Säuglingsnahrung für gesunde Säuglinge belegen würden.

Dem BfR sind keine weiteren Studien bekannt, in denen Säuglingsnahrung mit einer Mischung der Bifidobakterien *B. breve, B. bifidum, B. infantis und B. longum* als Studiennahrung eingesetzt wurde. Auch ist fraglich, ob das in der Studie von Bazanella et al. (2017) verwendete Produkt tatsächlich mit dem zurzeit auf dem deutschen Markt angebotenen übereinstimmt.

Ferner lässt sich nicht beurteilen, ob die Ergebnisse aus anderen Studien (Chouraqui et al., 2008; Hascoët et al., 2011; Kim et al., 2010; 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.

Vor diesem Hintergrund lassen sich keine verlässlichen Aussagen über die Sicherheit und den zu erwartenden Nutzen der hierzulande mit diesen Bakterien angereicherten Säuglingsnahrungen treffen.

Insgesamt gibt es aktuell keine hinreichenden wissenschaftlichen Belege für positive Effekte von Bifidobakterien, einzeln oder in Kombination mit anderen Probiotika (Synbiotika) oder Präbiotika, auf das Wachstum oder eine Verbesserung von klinischen Parametern bei gesunden Säuglingen (Braegger et al., 2011; EFSA, 2014; Gioia et al., 2014; Mugambi et al., 2012).

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.

Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG (2005). Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable Bifidobacterium animalis on the intestinal microflora during the first 4 months of life. Br J Nutr. 94: 783-790.

Bakker-Zierikzee AM, Tol EA, Kroes H, Alles MS, Kok FJ, Bindels JG (2006). Faecal SIgA secretion in infants fed on pre- or probiotic infant formula. Pediatr Allergy Immunol. 17: 134-140.

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.

Bocquet A, Lachambre E, Kempf C, Beck L (2013). Effect of infant and follow-on formulas containing B lactis and galacto- and fructo-oligosaccharides on infection in healthy term infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 57: 180-187.

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, Van Egroo LD, Fichot MC (2004). Acidified milk formula supplemented with bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 38: 288-292.

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.

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: 20.07.2020.

Dewey KG (1998). Growth characteristics of breast-fed compared to formula-fed infants. Biol Neonate. 74: 94-105.

Dewey KG, Peerson JM, Brown KH, Krebs NF, Michaelsen KF, Persson LA, Salmenpera L, Whitehead RG, Yeung DL (1995). Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: a pooled analysis of US, Canadian, and European data sets. World Health Organization Working Group on Infant Growth. Pediatrics. 96: 495-503.

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.

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 (2011). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* BB-12 and immune defence against pathogens (ID 863), decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 866), “natural immune function” (ID 924), reduction of symptoms of inflammatory bowel conditions (ID 1469) and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 3089) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 9: 2047.

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.

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.

Fatheree 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.

Gibson RA, Barclay D, Marshall H, Moulin J, Maire JC, Makrides M (2009). Safety of supplementing infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids and Bifidobacterium lactis in term infants: a randomised controlled trial. Br J Nutr. 101: 1706-1713.

Gil-Campos M, López MÁ, Rodriguez-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.

Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K, Peterson C, Morris J, Chaloner C, Murray CS, Woodcock A (2012). Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. Clin Exp Allergy. 42: 112-122.

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.

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, Mocic Pavic A, Kos T, Dumancic J, Kolacek S (2016). Bifidobacterium animalis subsp. lactis in prevention of common infections in healthy children attending day care centers - Randomized, double blind, placebo-controlled study. Clin Nutr. 35: 587-591.

Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, Litov R, Benbow M, Santema S, Alexander DD, Perez V, Sun S, Saavedra JM, Tappenden KA (2012). *Bifidobacterium lactis Bb12* enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 36: 106S-117S.

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.

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

Kastner S, Perreten V, Bleuler H, Hugenschmidt G, Lacroix C, Meile L (2006). Antibiotic susceptibility patterns and resistance genes of starter cultures and probiotic bacteria used in food. Syst Appl Microbiol. 29: 145-55.

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 trail. 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.

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 CECT5716*, 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.

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 CECT5716* 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 CECT5716: 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 CECT5716 Lc40 or Bifidobacterium breve CECT7263: 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 CECT5716* 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, Jimínez 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.

Masco L, Van Hoorde K, De Brandt E, Swings J, Huys G (2006). Antimicrobial susceptibility of Bifidobacterium strains from humans, animals and probiotic products. J Antimicrob Chemother. 58: 85-94.

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.

Mitra M, Adarsh E, Narang A, Agrawal R, Vaidya U, Ganguly S (2014). Safety and tolerance of infant formulas containing probiotics in India: a multicenter randomized controlled trial. ECPM [Poster Presentation].

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.

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 BL999* and prebiotics. Nutrition 23: 1-8.

Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E (2006). Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. Pediatr Res. 60: 221-224.

Rautava S, Salminen S, Isolauri E (2009). Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy--a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr. 101: 1722-1726.

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.

Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH (2004). Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. Am J Clin Nutr. 79: 261-267.

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.

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 DSM17938* in the human intestinal tract: response to consecutive and alternate-day supplementation. J Am Coll Nutr. 30: 259-264.

Steenhout PG, Rochat F, Hager C (2009). The effect of *Bifidobacterium lactis* on the growth of infants: a pooled analysis of randomized controlled studies. Ann Nutr Metab. 55: 334-340.

Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes 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, 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, Chmielewska A (2013). Growth of infants fed formula supplemented with *Bifidobacterium lactis Bb12* or *Lactobacillus GG*: a systematic review of randomized controlled trials. BMC Pediatr. 13: 185.

Szajewska H, Guandalini S, Morelli L, Van Goudoever JB, Walker A (2010). Effect of *Bifidobacterium animalis subsp lactis* supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 51: 203-209.

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.

Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, Jokela J, Söderling E (2011). *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* in reducing the risk of infections in infancy. Br J Nutr. 105: 409-416.

Taipale T, Pienihäkkinen K, Salminen S, Jokela J, Söderling E (2012). *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* administration in early childhood: a randomized clinical trial of effects on oral colonization by mutans streptococci and the probiotic. Caries Res. 46: 69-77.

Taipale T, Pienihakkinen K, Alanen P, Jokela J, Soderling E (2013). Administration of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in early childhood: a post-trial effect on caries occurrence at four years of age. Caries Res. 47: 364-372.

Taipale TJ, Pienihakkinen K, Isolauri E, Jokela JT, Soderling EM (2016). *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. Pediatr Res. 79: 65-69.

Thibault H, Aubet-Jacquin 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. GMBl. Nr. 46-50 vom 25. August 2015, S. 910. 7. Änderung: GMBl. Nr. 19 vom 5. Juni 2020, S. 371.

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.

Vlieger AM, Robroch A, van Buuren S, Kiers J, Rijkers G, Benninga MA, te Biesebeke R (2009). Tolerance and safety of *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei* in combination with *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* in a prebiotic-containing infant formula: a randomised controlled trial. Br J Nutr. 102: 869-875.

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.

Weizman Z, Asli G, Alsheikh A (2005). Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. Pediatrics. 115: 5-9.

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.

Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes 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.