

DOI: <https://doi.org/10.17590/20221206-121432>

Gesundheitliche Vorteile von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit humanen Milcholigo- und/oder Galaktooligosacchariden noch nicht belegt

Stellungnahme Nr. 037/2022 des BfR vom 06. Dezember 2022

Hersteller von Säuglingsnahrung und von Getränken für Kleinkinder bieten ihre Produkte teilweise mit Zusatz von humanen Milcholigosacchariden (HMO) an. Sie werben beispielsweise damit, dass bei der Ernährung von Säuglingen mit diesen Produkten das Immunsystem positiv beeinflusst wird und weniger Infektionen auftreten können.

HMO sind Mehrfachzucker mit unterschiedlichen Strukturen, die natürlicherweise in Frauenmilch vorkommen. Es wird derzeit diskutiert, ob HMO eine besondere Bedeutung für Wachstum und Entwicklung des Kindes haben – und ob ein Teil der positiven gesundheitlichen Wirkungen des Stillens durch das Vorhandensein von HMO in Frauenmilch erklärt werden kann. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die Eignung von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung sowie von Getränken für Kleinkinder mit den in Deutschland eingesetzten HMO bewertet.

Das Ergebnis: Bisher wurden nur sehr wenige Studien durchgeführt, in denen Effekte von einzelnen HMO und/oder Galaktooligosacchariden (GOS) bei gesunden Säuglingen und Kleinkindern untersucht wurden. Aus den zurzeit vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen. Allerdings lässt sich anhand der Daten auch nicht belegen, dass mit HMO und/oder GOS angereicherte Säuglingsnahrung oder Getränke für Kleinkinder besser geeignet sind als herkömmliche, nicht angereicherte Produkte.

Aus Sicht des BfR sind weitere Daten aus kontrollierten Interventionsstudien wünschenswert, um zuverlässige Aussagen über die Eignung und insbesondere den gesundheitlichen Nutzen der auf dem Markt angebotenen Säuglingsnahrungen oder Getränken für Kleinkinder mit HMO und/oder GOS treffen zu können.

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR hat die Eignung von Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen mit Zusatz von humanen Milcholigosacchariden (HMO) und/oder Galaktooligosacchariden (GOS) bewertet. In Deutschland sind nach Informationen des BfR gegenwärtig (Stand: Dezember 2021) Produkte mit den folgenden HMO im Verkehr (siehe auch Tabelle 1):

- 2'-Fucosyllaktose (2'-FL)
- Difucosyllaktose (DFL)
- Lacto-N-tetraose (LNT)
- Lacto-N-neotetraose (LNnT)
- 6'-Sialyllaktose (6'-SL)
- 3'-Sialyllaktose (3'-SL)

Darüber hinaus hat das BfR die Eignung von Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen mit Galaktooligosacchariden (GOS), allein oder in Mischung mit 2'-FL, sowie einer Folgenahrung, die 3'-Galaktosyllaktose (3'-GL) enthält und zusätzlich mit GOS und Fruktooligosaccha-

riden (FOS) angereichert ist, bewertet. Nach Aussage des Herstellers wird 3'-GL der Nahrung nicht aktiv zugesetzt, sondern entsteht durch Fermentierung mit Bakterien der Gattungen *Bifidobacterium breve* und *Staphylococcus thermophilus*.

Für die Bewertung wurden die von drei Herstellern vorgelegten Studiendaten und Referenzen berücksichtigt. Da zu einigen der zu bewertenden HMO nur wenige Originalarbeiten vorlagen, wurden auch Zusammenfassungen von Poster- oder Konferenz-Abstracts berücksichtigt. Darüber hinaus wurde vom BfR eine umfassende Literaturrecherche (deutsch- und englischsprachige Publikationen) durchgeführt (letzte Recherche: Dezember 2021). Für die Bewertung der biologischen Plausibilität möglicher präbiotischer und immunologischer bzw. allgemeiner gesundheitlicher Effekte wurden sowohl Ergebnisse aus *in vitro*- und *ex vivo*-Studien als auch Befunde aus Tier- und Humanstudien mit Säuglingen herangezogen. Ferner wurden Stellungnahmen der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA, engl. *European Food Safety Authority*) berücksichtigt, die HMO als neuartige Zutaten zur Verwendung in Säuglingsanfangsnahrung, Folgenahrung und Kleinkindergetränken bewertet hat (EFSA, 2015; EFSA, 2019 und EFSA, 2020).

Als Belege für die Wirksamkeit bzw. erwartete Vorteile der Produkte mit HMO und/oder GOS wurden ausschließlich positive Ergebnisse aus placebokontrollierten Interventionsstudien mit gesunden, reif geborenen Säuglingen (keine Frühgeborenen oder erkrankten Säuglinge) oder Kleinkindern anerkannt.

Begriffsdefinitionen

Präbiotika sind definiert als Substanzen, die von Mikroorganismen im Darm selektiv fermentiert werden und zu spezifischen Veränderungen in der Zusammensetzung und/oder Aktivität der gastrointestinalen Mikrobiota führen. Dadurch tragen sie zu einem gesundheitlichen Nutzen für das Individuum bei (Gibson et al., 2004; Roberfroid et al., 2010; Hutkins et al., 2016).

Säuglingsanfangsnahrung ist ein Lebensmittel, das für die besondere Ernährung von Säuglingen während der ersten Lebensmonate bestimmt ist und für sich allein den Ernährungsanforderungen dieser Säuglinge bis zur Einführung einer angemessenen Beikost entspricht. Säuglingsanfangsnahrung ist auch nach Einführung von angemessener Beikost (ab dem fünften bis siebten Lebensmonat) als flüssiger Anteil einer nach und nach abwechslungsreicheren Kost für Säuglinge geeignet.

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

In der folgenden Stellungnahme werden die Begriffe Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung in Abhängigkeit von den in den Studien verwendeten Studiennahrungen verwendet. Da die Begriffe nicht in allen Studien eindeutig unterschieden werden 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 klare Unterscheidung nicht möglich oder notwendig war, der allgemeine Begriff „Säuglingsnahrung“ verwendet.

2 Ergebnis

Das BfR hat die Eignung von humanen Milcholigosacchariden (HMO) in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung – entsprechend Artikel 3 der Delegierten Verordnung (EU) 2016/127 – sowie in Getränken von Kleinkindern in Bezug auf die erwarteten Vorteile und Sicherheitserwägungen bewertet:

Mit Blick auf die **erwarteten Vorteile** lässt sich feststellen, dass Ergebnisse aus experimentellen Studien und Beobachtungsstudien darauf hindeuten, dass HMO als Präbiotika günstige Wirkungen auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota haben, insbesondere bei schnittentbundenen Säuglingen. Darüber hinaus scheinen sie über unterschiedliche Mechanismen zu den bekannten positiven gesundheitlichen Wirkungen des Stillens beizutragen. Auch lassen die vorliegenden Daten darauf schließen, dass GOS das Wachstum von Bifidobakterien stimulieren können.

Aus den wenigen Interventionsstudien, in denen die Effekte von Säuglingsnahrung mit Zusatz von 2'-FL und LNnT untersucht wurden, lassen sich allerdings keine verlässlichen Rückschlüsse auf die gesundheitliche Bedeutung dieser beiden HMO in den in Deutschland angebotenen Säuglingsnahrungen oder Kleinkindergetränken ziehen. Auch sind dem BfR bislang keine Daten aus Humanstudien bekannt, in denen untersucht wurde, wie sich eine Mischung aus 2'-FL und GOS als Bestandteil von Säuglingsnahrung auf die Darmmikrobiota von Säuglingen auswirkt. Zu Effekten der anderen gegenwärtig in Säuglingsnahrungen eingesetzten HMO (DFL, LNT, 6'-SL und 3'-SL) liegen nach Kenntnis des BfR ebenfalls keine Daten aus Humanstudien vor.

Die vorliegenden Studienergebnisse deuten darauf hin, dass fermentierte Säuglingsanfangsnahrung in den ersten vier Monaten günstige Effekte auf die intestinale Mikrobiota haben und das Wachstum von Bifidobakterien bei Säuglingen stimulieren kann. Dem BfR sind jedoch keine Studien bekannt, in denen spezifische Effekte von fermentierter Folgenahrung mit 3'-GL und Zusatz von GOS/FOS – wie sie in Deutschland auf dem Markt ist – auf das Darmmikrobiom von Säuglingen im zweiten Lebenshalbjahr untersucht wurden.

Ungeachtet dessen ist aus Sicht des BfR eine günstige Beeinflussung der Zahl von Bifidobakterien per se noch nicht als gesundheitlicher Vorteil zu werten. Ein gesundheitlicher Vorteil könnte sich daraus ergeben, dass die Anzahl pathogener Mikroorganismen im Magen-Darm-Trakt reduziert wird und insbesondere Infektionskrankheiten und/oder atopische Erkrankungen nachweislich seltener auftreten. Es gibt jedoch keine hinreichenden Belege dafür, dass einzelne HMO und/oder GOS in Säuglingsnahrung oder Kleinkindergetränken mit klinisch relevanten Gesundheitsvorteilen assoziiert sind.

Mit Blick auf immunmodulative Wirkungen lässt sich feststellen, dass es unstrittig ist, dass Säuglingen mit der Muttermilch lebensnotwendige Immunfunktionen bereitgestellt werden. Da HMO aus der Muttermilch mehrere Immunrezeptoren binden oder deren Expression verstärken können, erscheinen Effekte von HMO auf das Immunsystem von Säuglingen plausibel. Der Handlungsspielraum für Vorteile durch HMO beschränkt sich nach den veröffentlichten Studien jedoch auf eine mögliche Verstärkung oder auch Hemmung der Bildung von Entzündungszellen und Zytokinen. Da die in der Literatur berichteten Immuneffekte insgesamt eher als Hinweise auf eine mögliche geringe Verbesserung der Immunabwehr interpretierbar sind, ist ein Vorteil einzelner HMO als eingeschränkt modulierend zu bewerten. Auch kann aus den verfügbaren Studiendaten kein direkter Immuneffekt von 3'-GL allein oder in Verbindung mit GOS/FOS abgeleitet werden.

Zusammenfassend erscheinen positive Effekte von einzelnen HMO auf die Entwicklung des Immunsystems von Neugeborenen plausibel, insgesamt aber nicht eindeutig gezeigt. Daher sind weitere kontrollierte Interventionsstudien notwendig: zum einen um die Bedeutung von HMO und GOS – allein oder in Mischungen – für die Darmmikrobiota und die Entwicklung des Immunsystems sowie deren Auswirkungen auf die Gesundheit zu verstehen und zum anderen, um eine Eignung von entsprechend angereicherten Säuglingsnahrungen oder Kleinkindergetränken in Bezug auf erwartete Vorteile zu belegen.

Mit Blick auf Sicherheitserwägungen lassen die wenigen vorliegenden Interventionsstudien darauf schließen, dass bei Verwendung von 2'-FL und LNnT in Säuglingsanfangsnahrung keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind und das Wachstum vergleichbar mit dem von gestillten oder mit herkömmlicher Säuglingsnahrung ernährten Säuglingen gefördert wird. Allerdings liegen keine spezifischen Studiendaten vor, die dies auch für Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen mit 2'-FL und/oder GOS belegen: Nach Kenntnis des BfR wurde bislang nur eine Interventionsstudie mit Säuglingen in den ersten vier Monaten durchgeführt, in der die Wirkungen von zwei Säuglingsanfangsnahrungen mit unterschiedlichen Konzentrationen von 2'-FL und GOS gegenüber einer weiteren mit alleinigem Zusatz von GOS untersucht wurden. Aus der Tatsache, dass die in dieser Studie eingesetzten Produkte gut vertragen wurden und ein normales Wachstum ermöglichten, lässt sich nach Ansicht des BfR nicht ableiten, dass dies gleichermaßen für andere derzeit angebotene Säuglingsanfangsnahrungen oder Folgenahrung mit abweichenden Konzentrationen von 2'-FL und GOS gilt.

Außerdem kann aus der allgemein guten Verträglichkeit von mit GOS/FOS angereicherten Säuglingsnahrungen nicht auf eine vergleichbar gute Verträglichkeit von hydrolysierten Säuglingsanfangsnahrungen mit alleinigem Zusatz von GOS, wie sie in Deutschland auf dem Markt sind, geschlossen werden.

Schließlich liegen nur wenige Studiendaten über die Wirkungen von fermentierter Folgenahrung mit 3'-GL und GOS/FOS vor, so dass keine verlässliche Aussage zu gesundheitlichen Risiken durch Verwendung entsprechender Produkte getroffen werden kann. Andererseits erscheinen auf Basis der vorliegenden Daten gesundheitliche Beeinträchtigungen unwahrscheinlich, zumal das Konzept, Säuglingsnahrungen mit L(+)-Milchsäure-produzierenden Kulturen zu fermentieren, seit vielen Jahren international akzeptiert ist.

Dem BfR sind bislang keine negativen Wirkungen im Zusammenhang mit (fermentierten) Säuglingsnahrungen oder Kleinkindergetränken mit HMO und/oder GOS bekannt geworden, was als Hinweis darauf gewertet werden kann, dass gesundheitliche Beeinträchtigungen durch die Produkte unwahrscheinlich sind. Allerdings gibt es in Deutschland keine systematische Erfassung von eventuell im Zusammenhang mit den Produkten auftretenden unerwünschten Wirkungen. Daher rät das BfR, Anwendungsbeobachtungen und gegebenenfalls auch weitere kontrollierte Interventionsstudien durchzuführen, um zu belegen, dass die Produkte für die Zielgruppe gesunder Säuglinge und Kleinkinder gut verträglich sind und durch deren Verzehr keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind.

3 Begründung

3.1 Eigenschaften und Vorkommen von HMO und GOS

3.1.1 HMO

HMO werden in der Brustdrüse der stillenden Frau gebildet. Bislang wurden etwa 200 verschiedene HMO charakterisiert; schätzungsweise 50 davon repräsentieren 99 % der in Frauenmilch meistverbreiteten Oligosaccharide (Austin et al., 2019; Smilowitz et al., 2014).

Allen HMO ist gemein, dass sie am reduzierenden Ende Laktose (Milchzucker) enthalten (Bode und Jantscher-Krenn, 2012), die enzymatisch durch weitere Disaccharide aus Galaktose und N-Acetylglucosamin zu Lacto-N-biose (Gal β 1–3GlcNAc) oder zu N-Acetyllactosamin (Gal β 1–4GlcNAc) verlängert werden kann. Darüber hinaus können die HMO-Grundstrukturen an den terminalen Positionen mit Sialinsäure und/oder mit Fucose besetzt sein (Bode, 2015). Entsprechend lassen sich drei Gruppen von HMO unterscheiden: fucosylierte (30–55 %), sialylierte (12–14 %) und nicht fucosylierte neutrale (42–55 %) Oligosaccharide.

Die HMO-Sekretionsmuster unterscheiden sich von Frau zu Frau, bleiben aber über die gesamte Stillzeit hinweg relativ konstant (Samuel et al., 2019). Dagegen ändern sich im Verlauf der Stillzeit die Konzentrationen der einzelnen HMO und unterliegen insgesamt starken Schwankungen. Kolostrum enthält mit durchschnittlich 0,9–2,2 g/100 ml die höchsten Gesamtkonzentrationen an HMO, gefolgt von Übergangsmilch mit durchschnittlich 0,8–1,9 g/100 ml und reifer Frauenmilch mit 0,6–1,5 g/100 ml im ersten Monat und bis zu 0,4–0,6 g/100 ml nach sechs Monaten Stillzeit (Thum et al., 2021). Auch dominieren in unterschiedlichen Phasen der Stillzeit verschiedene HMO: Während zum Beispiel die Konzentration von 3'-FL im Verlauf der Stillzeit ansteigt, nimmt die der meisten anderen HMO ab (Thum et al., 2021).

HMO-Gehalte und -Muster unterscheiden sich u. a. in Abhängigkeit von genetischen, geographischen und sonstigen Umweltfaktoren (Milani et al., 2017; McGuire et al., 2017). So fehlt zum Beispiel bei einem Teil der Frauen das Gen für die Expression des Enzyms FUT-2, so dass diese dadurch keine 2'-FL bilden können und als „Sekretor-negativ“ bezeichnet werden. Milch dieser Frauen weist um 35–45 % weniger HMO (vor allem aufgrund fehlender 2'-FL) auf (Azad et al., 2018). Etwa 75 % der Europäerinnen und Amerikanerinnen sind Sekretor-positiv (Azad et al., 2018; McGuire et al., 2017). Dabei hat 2'-FL mit Gehalten von 0,006 bis 0,47 g/100 ml (Chaturvedi et al., 2001) bei den meisten Frauen mit etwa 30 % den höchsten Anteil an der Gesamtkonzentration von HMO (Urashima et al., 2013).

Auch mütterliche Adipositas scheint mit Veränderungen der HMO-Konzentrationen und diese wiederum mit dem Wachstum des Säuglings verbunden zu sein: Zum Beispiel wurde in einer Untersuchung von Saben et al. (2021) eine positive Korrelation zwischen dem mütterlichen BMI und den Konzentrationen von LNnT, 3'-FL, 3'-SL und 6'-SL in Muttermilch sowie eine negative Korrelation zwischen dem BMI und Disialyllacto-N-tetraose, Disialyllacto-N-hexaose, Fucodisialyllacto-N-hexaose und den Gesamtkonzentrationen saurer HMO in Muttermilch beobachtet. Auch war die Aufnahme von 3'-FL, 3'-SL, 6'-SL sowie Disialyllacto-N-tetraose, Disialyllacto-N-hexaose und sauren HMO insgesamt positiv mit dem Wachstum der Säuglinge in den ersten sechs Monaten assoziiert (Saben et al., 2021).

Mank et al. (2020) weisen darauf hin, dass es Ausnahmen von dem beschriebenen allgemeinen HMO-Aufbau geben kann, wie z. B. das Vorhandensein von Galaktosyllaktosen (GL), die in Frauenmilch als 6'-GL, 3'-GL und 4'-GL vorkommen können.

Bislang gibt es kaum Informationen über die Konzentrationen von 3'-GL in Frauenmilch. Daten von 24 Frauen aus Japan (Sumiyoshi et al., 2004), deren Milch in den ersten 100 Tagen (an den Tagen 4, 10, 30 und 100) *post partum* (pp) auf GL analysiert wurde, deuten da-

rauf hin, dass 6'-GL bereits am Tag 4 pp einen Höchstwert erreicht hatte, während die Konzentrationen von 3'-GL (die in Kuhmilch vorherrschende GL) und 4'-GL über die Stillzeit relativ stabil blieben. Die 3'-GL-Konzentrationen lagen bei ca. 5 mg/l.

In einer aktuellen Studie haben Eussen et al. (2021) umfangreiche analytische Untersuchungen zu Konzentrationen und zur Stabilität von GL über die Laktationsperiode und in Abhängigkeit von den maternalen Sekretor- und Lewis-Phänotypen durchgeführt. Dafür wurden in einer Untergruppe der PreventCD-Studienpopulation monatlich und für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr Milchproben von 24 niederländischen Frauen gesammelt, homogenisiert und schließlich die absoluten Konzentrationen von 6'-GL und 3'-GL gemessen. Die höchsten Konzentrationen von 3'-GL, mit Mittelwerten von 3,2 mg/l und 5,5 mg/l, wurden in der Milch von Frauen der Sekretor- und Lewis-Phänotyp-Gruppen II und IV gemessen (in den Gruppen I und III lagen die mittleren 3'-GL-Gehalte bei 2,1 bzw. 2,2 mg/l). Die absoluten Konzentrationen von 3'-GL blieben über den Studienzeitraum von 12 Monaten stabil; in den Monaten 8 und 9 waren allerdings nur für 2 von 171 Humanmilchproben (1,2 %) einer Spenderin Werte oberhalb der Detektionsgrenze messbar. Darüber hinaus zeigte sich in der Gesamtgruppe der PreventCD-Studie, in der von 371 Probandinnen insgesamt 715 Milchproben in den ersten vier Monaten der Stillzeit analysiert wurden, dass 3'-GL in mehr als 75 % der untersuchten Milchproben nachweisbar war.

Die Ergebnisse von Eussen et al. (2021) werden als zuverlässig bewertet, auch wenn für die Monate 8 bis 12 nur sehr wenige Milchproben zur Analyse vorlagen. Auch standen für die Stratifizierung der Daten nach Sekretor- und Lewis-Phänotyp-Gruppen in den einzelnen Probandinnen-Gruppen zum Teil nur sehr wenige Proben von einzelnen Frauen zur Verfügung. So z. B. in den Gruppen II und IV, in denen die höchsten Konzentrationen von 3'-GL gemessen wurden: Proben von drei Frauen (21 Proben) bzw. einer Frau (9 Proben).

Die von Eussen et al. (2021) ermittelten Konzentrationen von 3'-GL in Frauenmilch und deren Stabilität über die Stillzeit sind mit Befunden von Sumiyoshi et al. (2004) vergleichbar.

Insgesamt ist anhand der vorliegenden Daten von relativ stabilen Konzentrationen von 3'-GL in Frauenmilch zwischen 2 und 6 mg/l auszugehen.

3.1.2 GOS

GOS werden durch Transgalaktosylierung von Laktose mit Hilfe einer aus Hefen oder Bakterien gewonnenen β -Galaktosidase hergestellt, wobei abhängig von der Enzymquelle lineare β -1-4- und β -1-6-, aber auch β -1-2- oder β -1-3-Isomere entstehen. Wichtige Bestandteile von HMO wie Fucose, Sialinsäure (N-Acetylneuraminsäure) oder Aminosucker (z. B. N-Acetylglucosamin) fehlen in GOS (Bode, 2012).

Obwohl GOS – ähnlich wie humane Milch – Galaktose und Laktose enthalten, sind sie strukturell nicht mit den in Muttermilch enthaltenen HMO vergleichbar.

3.2 HMO und/oder GOS in Säuglingsnahrungen und Getränken für Kleinkinder

Die für den Zusatz zu Lebensmitteln produzierten HMO unterscheiden sich strukturell nicht von den natürlicherweise in Muttermilch vorkommenden. Bei der Bewertung des gesundheitlichen Nutzens ist jedoch zu beachten, dass gestillte Säuglinge über die Muttermilch eine ganz individuelle und über die Zeit sich verändernde Mischung von HMO erhalten.

HMO unterscheiden sich strukturell von den in Kuhmilch enthaltenen Oligosacchariden, u. a. dadurch, dass sie in höherem Maße fucosyliert sind. Auch sind HMO strukturell nicht mit GOS und FOS vergleichbar, die teilweise Säuglingsnahrung zugesetzt werden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die gegenwärtig (Stand: Dezember 2021) in Deutschland angebotenen Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen sowie über Getränke für Kleinkinder mit (Mischungen von) HMO und/oder GOS. Die Angaben wurden den im Internet hinterlegten Zutaten- und Nährwertverzeichnissen entnommen; die Übersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit (Tabelle 1).

Wie sich der Tabelle entnehmen lässt, sind in Säuglingsanfangsnahrungen insgesamt nur etwa 10 % der in reifer Frauenmilch durchschnittlich gemessenen HMO-Konzentrationen enthalten. In Folgenahrungen und Kleinkindergetränken sind es sogar nur etwa 2 bis 5 % der in Frauenmilch nach sechs Monaten Stillzeit gemessenen Konzentrationen. Dagegen liegen die Gehalte an 3'-GL in den Säuglingsnahrungen bei einem Vielfachen der in Frauenmilch nachgewiesenen Konzentrationen (0,015 g/100 ml versus 0,0002 bis 0,0006 g/100 ml).

Tabelle 1: HMO und GOS in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung sowie in Getränken für Kleinkinder auf dem deutschen Markt

Produkte	2'-FL	LNnT	LNT	DFL	3'-SL	6'-SL	3'-GL	GOS
	g/100 ml verzehrfertiges Produkt							
Säuglingsanfangsnahrung ^{a)}	0,1	0,05						
Säuglingsanfangsnahrung ^{a)}	0,1	0,03		0,01	0,004	0,02		
Säuglingsanfangsnahrung ^{a)}	0,1		0,03	0,01	0,003	0,02		
Säuglingsanfangsnahrung ^{a)}	0,1		0,04	0,01	0,01	0,02		
Säuglingsanfangsnahrung	0,1							
Säuglingsanfangsnahrung	0,1							0,3
Säuglingsanfangsnahrung	0,11							0,4
Säuglingsanfangsnahrung								0,5
Folgenahrung	0,03		0,01	0,004	0,001	0,005		
Folgenahrung	0,03		0,009	0,004	0,001	0,004		
Folgenahrung	0,03							
Folgenahrung	0,02							
Folgenahrung	0,025							
Folgenahrung	0,024							
Folgenahrung	0,04							0,4
Folgenahrung							0,015	0,72 ^{c)}
Kleinkindergetränk ^{a)}	0,02		0,007	0,003	0,005	0,005		
Kleinkindergetränk ^{b)}	0,025							
Kleinkindergetränk	0,026							
Kleinkindergetränk	0,03							

^{a)} auf Basis von hydrolysiertem Molkenprotein

^{b)} mit Zusatz von *Lactobacillus reuteri* DSM17938

^{c)} in Kombination mit 0,08 g/100 ml FOS

3.3 Eignung von Säuglingsnahrung mit Zusatz von HMO und GOS

Gemäß Erwägungsgrund 6 der Durchführungsverordnung (EU) 2016/127 sollte es zur Sicherstellung von Innovation und Produktentwicklung „möglich sein, [bei der Herstellung von] Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung auf freiwilliger Basis Zutaten beizufügen, die nicht durch spezifische Anforderungen im Rahmen [der] Verordnung abgedeckt sind. Alle verwendeten Zutaten sollten sich für Säuglinge eignen, und ihre Eignung sollte erforderlichenfalls durch geeignete Studien nachgewiesen worden sein. Es obliegt den Lebensmittelunternehmern, diese Eignung nachzuweisen, und den zuständigen nationalen Behörden, dies von Fall zu Fall zu prüfen. [...]“

Artikel 3, Absatz 3 der Durchführungsverordnung spezifiziert, dass die Eignung von Zutaten „von dem Lebensmittelunternehmer durch eine systematische Auswertung der verfügbaren Daten **in Bezug auf die erwarteten Vorteile und in Bezug auf Sicherheitserwägungen** sowie erforderlichenfalls durch entsprechende Studien nachgewiesen [wird], die unter Zugrundelegung von in Fachkreisen allgemein anerkannten Empfehlungen zur Konzeption und Durchführung solcher Studien durchgeführt wurden.“

3.3.1 Eignung von Säuglingsnahrungen mit HMO und/oder GOS in Bezug auf Sicherheitserwägungen

3.3.1.1 Säuglingsanfangs- und Folgenahrung mit HMO (2'-FL, LNnT, LNT, DFL, 6'-SL und/oder 3'-SL, einzeln oder in Kombination)

Die EFSA hat mehrere HMO (2'-FL, LNnT, LNT, DFL, 6'-SL und 3'-SL, einzeln und zum Teil in Kombination) als neuartige Zutaten zur Verwendung in Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung bewertet. Demnach bestehen keine gesundheitlichen Bedenken gegenüber der Verwendung einer Mischung von LNnT und 2'-FL – bis zu 0,06 g/100 ml LNnT und bis zu 0,12 g/100 ml 2'-FL, im Verhältnis 1:2 – in diesen Produkten bzw. bei deren Verwendung, einzeln oder in Kombination, in Getränken für Kleinkinder (EFSA, 2015 a und b; Tabelle 2). Auch hat die EFSA eine Mischung von bis zu 0,16 g/100 ml 2'-FL und DFL in Säuglingsanfangsnahrung sowie bis zu jeweils 0,12 g/100 ml in Folgenahrung und Getränken für Kleinkinder für gesundheitlich unbedenklich anerkannt (EFSA, 2019). Auf dieser Basis wurde in der Europäischen Union (EU) per Durchführungsbeschluss (EU) 2016/376 der Zusatz von 2'-FL zusammen mit LNnT und per Durchführungsbeschluss (EU) 2019/1979 der Zusatz von 2'-FL zusammen mit DFL, jeweils mit den in Tabelle 2 angegebenen Verwendungsbedingungen, für Säuglingsanfangs- und Folgenahrung sowie Kleinkindergetränke zugelassen (Tabelle 2).

Darüber hinaus hat die EFSA die Verwendung von LNT sowie von 6'-SL und 3'-SL zur Verwendung in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung sowie in Getränken für Kleinkinder bewertet und, bis zu den in der folgenden Tabelle angegebenen Konzentrationen, keine gesundheitlichen Bedenken geäußert (Tabelle 2). Diese HMO sind nun ebenso in der EU zur Verwendung in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung sowie in Kleinkindergetränken zugelassen (DVO (EU) 2021/82; DVO 2021/96; DVO 2020/484).

Tabelle 2: HMO, die von der EFSA (NDA Panel) als gesundheitlich unbedenklich für den Zusatz zu Säuglingsanfangs- und Folgenahrung sowie in Getränken für Kinder über einem Jahr bewertet wurden

HMO	Säuglingsanfangsnahrung	Folgenahrung	Getränke für Kleinkinder	Referenzen
	g/100 ml verzehrfertiges Produkt			
LNnT und 2'-FL	0,06 bzw. 0,12	0,06 bzw. 0,12	0,06 bzw. 0,12	EFSA, 2015a/2015b
LNT	0,08	0,06	0,06	EFSA, 2019a
2'-FL und DFL	0,16	0,12	0,12	EFSA, 2019b

HMO	Säuglingsanfangs- nahrung	Folgenahrung	Getränke für Kleinkinder	Referenzen
	g/100 ml verzehrfertiges Produkt			
(als Mischung)	(der Mischung)	(der Mischung)	(der Mischung)	
6'-SL	0,04	0,03	0,03	EFSA, 2020a
3'-SL	0,02	0,015	0,015	EFSA, 2020b

3.3.1.2 Säuglingsnahrung mit GOS, allein oder in Kombination mit 2'-FL

Der frühere Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (*Scientific Committee on Food*; SCF) hat zu Beginn der 2000er Jahre die Sicherheit von Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung mit einer Mischung aus GOS und FOS im Verhältnis 9:1 und bis zu einer Gesamtkonzentration von 0,8 g/100 ml bewertet und sah keine Hinweise auf negative gesundheitliche Wirkungen, aber auch keine Belege für mögliche positive Effekte (SCF, 2001; SCF, 2003). Seither ist dieser Zusatz in der EU erlaubt (Delegierte Verordnung (EU) 2016/127). Daraus ergibt sich für GOS in Kombination mit FOS ein grundsätzlich akzeptierter Höchstgehalt in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung von 0,72 g/100 ml.

In einer EFSA-Stellungnahme aus dem Jahr 2014 wurde mit Blick auf die mögliche Verwendung von Präbiotika in Säuglingsnahrungen darauf hingewiesen, dass entsprechend einer Bewertung des SCF (2001) Zusätze von GOS und FOS in Säuglingsanfangs- oder Folgenahrungen gesundheitlich unbedenklich sind. Dagegen ist die Sicherheit von Produkten mit anderen nicht-verdaulichen Oligosacchariden oder neuen Mischungen von nicht-verdaulichen Oligosacchariden jeweils produktspezifisch durch klinische Studien nachzuweisen (EFSA, 2014). Daraus folgt, dass aus der allgemein guten Verträglichkeit von GOS/FOS-angereicherten Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen nicht ohne Weiteres darauf geschlossen werden kann, dass eine Säuglingsnahrung mit alleinigem Zusatz von GOS oder Zusatz von GOS/FOS und 3'-GL vergleichbar gut verträglich ist und kein gesundheitliches Risiko birgt.

a) Säuglingsnahrung mit 100 % GOS

Drei klinische Studien wurden identifiziert, in denen Säuglinge mit einer GOS-angereicherten Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung ernährt wurden:

Ashley et al. (2012) berichten über eine doppel-blinde, placebokontrollierte Multizentrumsstudie mit insgesamt 426 gesunden reif geborenen Säuglingen. Diese erhielten in den ersten vier Monaten entweder:

- Studiennahrung 1: Säuglingsanfangsnahrung mit 0,4 g/100 ml GOS;
- Studiennahrung 2: Säuglingsanfangsnahrung mit einer Mischung von 0,4 g/100 ml GOS und Polydextrose (PXD);
- herkömmliche Säuglingsanfangsnahrung ohne derartige Zusätze (Kontrollgruppe).

Primäres Ziel der Studie war es, anthropometrische Maße (Körpergewicht, Länge und Kopfumfang) der Säuglinge zu Beginn (14 Tage pp) sowie nach 30, 60 und 120 Tagen zu ermitteln. Als sekundäre Parameter wurden weitere anthropometrische Maße und die Nahrungstoleranz sowie ggf. auftretende unerwünschte Wirkungen erfasst. Dafür führten die Eltern in den ersten 14 Tagen sowie jeweils 24 Stunden vor den drei Folgeuntersuchungen Tagebuch über die Nahrungsaufnahme, deren Verträglichkeit (gemessen an Zeichen von Unruhe und Blähungen) und Stuhlcharakteristika (Frequenz und Konsistenz). In der Kontroll- und der GOS/PXD-Gruppe wurden bis zum Ende der Intervention jeweils etwa 30 % Drop-

outs (Teilnehmende, die vorzeitig aus der Studie ausschieden) registriert; in der GOS-Gruppe waren es sogar 35 %.

Die Auswertung der anthropometrischen Daten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen. Darüber hinaus wurden in den beiden Interventionsgruppen höhere Stuhlfrequenzen in den ersten 60 Tagen und durchweg häufiger sehr weiche, ungeformte oder auch wässrige Stühle beobachtet. Bei 21 Säuglingen traten schwere unerwünschte Effekte auf (sieben davon in der Kontrollgruppe, vier in der GOS/PXD-Gruppe und zehn in der GOS-Gruppe), die allerdings von Ashley et al. (2012) als nicht mit der Studien-nahrung assoziiert bewertet wurden. Es wurde geschlussfolgert, dass die Säuglingsanfangs-nahrungen mit GOS/PXD oder GOS in den ersten Monaten zu einem angemessenen Wachstum der Säuglinge führten und die Stuhlcharakteristika der damit ernährten Säuglinge denen von gestillten näherkamen (Ashley et al., 2012).

Aus Sicht des BfR ist diese Schlussfolgerung aus den folgenden Gründen nicht gerechtfertigt:

1. Die Drop-out-Rate war in allen drei Gruppen, aber insbesondere in der GOS-Gruppe (mit 30 bzw. 35 %) hoch. Dadurch ist die Aussagekraft der per Protokoll durchgeführten Datenauswertung einschränkt.
2. Es ist unklar, in welchem Maße die Studiennahrung von den Säuglingen verzehrt wurde. (Ashley et al. (2012) sahen schon einen einmaligen Verzehr als ausreichend an).
3. Die Studie enthielt keine Referenzgruppe von gestillten Säuglingen, mit der die Befunde hätten verglichen werden können. Ungeachtet dessen müssten aus Sicht des BfR die in den beiden Interventionsgruppen häufiger beobachteten sehr weichen oder gar wässrigen Stühle eher als unerwünschte Effekte und nicht als eine Annäherung an Charakteristika von muttermilchernährten Säuglingen gewertet werden.

In einer weiteren placebokontrollierten Multizentrumsstudie wurden die Effekte von Säuglingsanfangsnahrung mit 0,44 g/100 ml GOS und Folgenahrung mit 0,5 g/100 ml GOS auf die Mikrobiota und die Häufigkeit von Infektionen und Allergien im ersten Lebensjahr untersucht. Auch hier war die Stuhlfrequenz in der GOS-Gruppe signifikant höher, und es wurden häufiger weiche, aber auch wässrige Stühle beobachtet (Sierra et al., 2015).

Schließlich führten Fanaro et al. (2009) eine randomisierte placebokontrollierte Multizentrumsstudie mit 159 gesunden nicht (mehr) gestillten Säuglingen zwischen vier und sechs Monaten durch. Die Kinder bekamen über 18 Wochen entweder eine Standard-Folgenahrung mit 0,5 g/100 ml Maltodextrin (Kontrollgruppe; N=82) oder eine Folgenahrung mit 0,5 g/100 ml GOS (Interventionsgruppe; N=77). Die Eltern wurden gebeten, folgende Aspekte in einem Tagebuch zu dokumentieren:

- Nahrungsaufnahme (mindestens 230 ml/Tag bzw. 1,15 g GOS/Tag in der Interventionsgruppe)
- Zeitpunkt der Einführung von fester Nahrung
- Stuhlfrequenz und -konsistenz
- Zeichen von Regurgitation (Zurückfließen von Milch aus dem Magen in den Mundraum), Erbrechen, Blähungen und anderen gesundheitlichen Problemen.

Die Säuglinge wurden zu Beginn sowie nach sechs und 18 Wochen untersucht. Dabei wurden anthropometrische Maße (Gewicht und Länge) und in der ersten Folgeuntersuchung die

Urinosmolarität (zur Bewertung des Wasser- und Elektrolytgleichgewichts) bestimmt. Außerdem wurden bei einem Teil der Kinder mikrobiologische Stuhluntersuchungen durchgeführt. Insgesamt beendeten 115 Kinder (GOS: N=56, Kontrolle: N=59) die Studie (Drop-out: 28 %).

Die Auswertung der anthropometrischen Daten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen, weder zu Beginn der Studie noch nach sechs Wochen (Daten von 144 Kindern) oder 18 Wochen (Daten von 130 Kindern). Auch wurden keine Unterschiede in der mittleren Stuhlfrequenz (bestimmt in einer Subgruppe von 88 Säuglingen) festgestellt, wohl aber in der Stuhlkonsistenz, die in der GOS-Gruppe signifikant häufiger weich war. Keines der Kinder hatte jedoch wässrige Stühle. Schließlich wurden keine Unterschiede in der Urinosmolarität und auch nicht in der Häufigkeit von Symptomen wie Schreien, Regurgitation, Erbrechen und Blähungen beobachtet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es nach Kenntnis des BfR nur wenige Interventionsstudien gibt, in denen die Wirkungen von Säuglingsanfangs- und/oder Folgenahrung mit 100 % GOS untersucht wurden. In den meisten Studien wurden Säuglingsnahrungen mit GOS und FOS in einem Verhältnis von 9:1 eingesetzt, wie zurzeit in der EU zugelassen.

Die Ergebnisse von Fanaro et al. (2009) können als Beleg dafür gewertet werden, dass bei Verzehr einer Folgenahrung mit alleinigem Zusatz von GOS keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind. Dagegen erscheinen die Ergebnisse von Ashley et al. (2012) angesichts der methodischen Defizite, der hohen Drop-out-Rate und der zum Teil als unerwünscht einzustufenden Befunde der Stuhlcharakteristika nicht geeignet zu belegen, dass bei Verwendung von Säuglingsanfangsnahrung mit alleinigem Zusatz von GOS keine negativen gesundheitlichen Effekte auftreten können. Auch lassen sich aus diesen Daten keine Rückschlüsse auf eine Säuglingsanfangsnahrung auf Basis von hydrolysiertem Molkenprotein und Zusatz von 0,5 g/100 ml GOS ziehen.

Die Studienergebnisse sind nicht auf die auf dem deutschen Markt angebotenen Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen mit GOS-Zusatz übertragbar. Somit bestehen Wissenslücken bezüglich der Effekte von GOS-angereicherter Säuglingsnahrung auf das Wachstum und andere gesundheitliche Parameter (Körperzusammensetzung, Nährstoffbioverfügbarkeit, Wasserbilanz, Urinproduktion und Urinosmolarität) bei Säuglingen.

Dem BfR ist nicht bekannt, seit wann GOS-angereicherte Säuglingsnahrung in Deutschland auf dem Markt ist. Bislang sind im Zusammenhang mit diesen Produkten keine negativen Wirkungen bekannt geworden. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass negative gesundheitliche Effekte durch den Verzehr dieser Produkte unwahrscheinlich sind. Allerdings gibt es hierzulande keine systematische Erfassung von im Zusammenhang mit Lebensmitteln aufgetretenen unerwünschten Wirkungen. Insgesamt kann daher keine verlässliche Aussage zur Verträglichkeit und zu gesundheitlichen Risiken GOS-angereicherter Säuglingsnahrung getroffen werden.

b) Säuglingsnahrung mit 2'-FL und GOS

Dem BfR ist eine kontrollierte Multizentrumsstudie bekannt, in der bei gesunden Säuglingen untersucht wurde, wie sich die Gabe von Säuglingsanfangsnahrung mit 2'-FL und GOS im Vergleich zu alleinigem Zusatz von GOS u. a. auf das Wachstum und die Aufnahme von 2'-FL auswirkt (Marriage et al., 2015). Für die Studie wurden insgesamt 420 Säuglinge rekrutiert, von denen 106 gestillt (Referenzgruppe) und die anderen drei Gruppen ab dem fünften Lebenstag mit je einer der folgenden Nahrungen ernährt wurden:

- a) kuhmilchbasierte Säuglingsanfangsnahrung mit 0,24 g/100 ml GOS (N=101; GOS-Gruppe)
- b) Studiennahrung 1 mit 0,22 g/100 ml GOS und 0,02 g/100 ml 2'-FL (N=104)
- c) Studiennahrung 2 mit 0,14 g/100 ml GOS und 0,1 g/100 ml 2'-FL (N=109).

Der Gesamtgehalt an Oligosacchariden lag jeweils bei 0,24 g/100 ml. Die Produkte waren alle auf eine mit Frauenmilch vergleichbare Energiedichte von 64 kcal/100 ml eingestellt.

Primärer Endpunkt war die Gewichtszunahme von Tag 14 bis 119. Als sekundäre Endpunkte wurden weitere anthropometrische Maße sowie Daten über die Verträglichkeit der Nahrungen erhoben. Außerdem war beabsichtigt, immunologische und präbiotische Wirkungen im Zusammenhang mit 2'-FL zu untersuchen. Die Säuglinge wurden zu Studienbeginn und zu fünf weiteren Zeitpunkten (im Alter von 14, 28, 42, 84 und 119 Tagen) untersucht. Bei einer Subgruppe wurden im Alter von 42 und 119 Tagen Blut, Urin und Stuhlproben genommen.

Von den ursprünglich in die Studie einbezogenen Säuglingen nahmen 338 bis zum Ende teil, von denen 304 ausschließlich mit einer der Studiennahrungen oder mit Muttermilch ernährt worden waren (Drop-out-Rate in den drei Formula-Gruppen: 30 bis 34 %). Die Daten wurden *per Protokoll* ausgewertet:

Marriage et al. (2015) berichten, dass die Studiennahrungen mit 2'-FL gut akzeptiert wurden. Die relativen Aufnahmen und Ausscheidungen von 2'-FL waren bei den mit entsprechend angereicherter Formula ernährten Säuglingen – insbesondere für die Studiennahrung 2 – vergleichbar mit denen der gestillten Säuglinge. Zwischen den vier Gruppen wurden über die gesamte Interventionszeit keine signifikanten Unterschiede im Wachstum (Gewicht, Länge und Kopfumfang) beobachtet. Die mittlere Stuhlfrequenz war bei den gestillten Säuglingen signifikant höher und Spucken oder Erbrechen innerhalb von einer Stunde nach Fütterung signifikant seltener als in den drei Formula-Gruppen. Außerdem waren die Stühle der gestillten Säuglinge im Mittel weicher als bei nicht gestillten, wobei sich die drei Formula-Gruppen auch in diesem Punkt nicht signifikant unterschieden.

In den drei Formula-Gruppen wurden gleichermaßen adverse oder schwere adverse Effekte beobachtet, wobei in der GOS-Gruppe und der Interventionsgruppe 2 (mit 0,14 g GOS und 0,1 g 2'-FL pro 100 ml) signifikant häufiger „Infektionen und sonstige Erkrankungen“ wie Erkrankungen der oberen Atemwege, Mittelohrentzündung, Virusinfektionen und Mundsoor (Mundpilz) auftraten. Ferner wurde in der GOS-Gruppe signifikant häufiger über Ekzeme berichtet. Dennoch wurden die Studiennahrungen insgesamt nach Ansicht von Marriage et al. (2015) gut vertragen.

Defizite der Studie sind die hohe Drop-out-Rate von über 30 % und die fehlende „echte“ Kontrollgruppe mit einer Standard-Säuglingsanfangsnahrung. Ungeachtet dessen lassen sich die Ergebnisse von Marriage et al. (2015) nicht auf die in Deutschland vermarkteten Säuglingsnahrungen übertragen: Zwar sind die 2'-FL-Gehalte in den Anfangsnahrungen auf dem deutschen Markt vergleichbar mit denen in den Produkten von Marriage et al. (2015); die Studienprodukte enthielten aber jeweils nur insgesamt 0,24 g Oligosaccharide pro 100 ml verzehrfertige Nahrung, während die Gesamtgehalte in den Produkten auf dem Markt von 0,4 bis 0,5 g/100 ml reichen. Angesichts dessen sind die von Marriage et al. (2015) beobachteten Effekte nicht übertragbar auf hierzulande vermarktete Produkte.

Zusammenfassend bestehen Wissenslücken in Bezug auf die Effekte der in Deutschland vermarkteten Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen mit 2'-FL und/oder GOS auf das

Wachstum und andere gesundheitliche Parameter (Körperzusammensetzung, Nährstoff-bioverfügbarkeit, Wasserbilanz, Urinproduktion und Urinosmolarität) bei Säuglingen. Deshalb können aus Sicht des BfR derzeit keine verlässlichen Aussagen über das Risiko für unerwünschte gesundheitliche Wirkungen von derartigen Nahrungen getroffen werden.

Dem BfR ist nicht bekannt, seit wann die Produkte in Deutschland auf dem Markt sind. Bislang sind im Zusammenhang damit keine negativen Effekte bekannt geworden. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass gesundheitliche Beeinträchtigungen durch den Verzehr der Nahrungen unwahrscheinlich sind. Allerdings gibt es hierzulande keine systematische Erfassung von eventuell im Zusammenhang damit auftretenden unerwünschten Wirkungen.

c) Fermentierte Säuglingsnahrung mit 3'-GL und GOS/FOS

Die Verwendung von GOS/FOS ist in der EU seit vielen Jahren im Verhältnis 9:1 bis zu einer Gesamtkonzentration von 0,8 g/100 ml in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung zulässig und in der Delegierten Verordnung (EU) 2016/127 geregelt.

Die allgemein anerkannte gute Verträglichkeit von GOS/FOS-angereicherten Säuglingsnahrungen lässt sich aber nicht ohne Weiteres auf Produkte mit GOS/FOS und 3'-GL übertragen. Auch liegt – im Gegensatz zu anderen (humanen) Oligosacchariden – bislang noch keine wissenschaftliche Stellungnahme der EFSA zur Sicherheit von 3'-GL vor.

Laut Herstellern wird 3'-GL den Säuglingsnahrungen nicht aktiv zugesetzt, sondern entsteht infolge eines besonderen Fermentationsverfahrens (Lactofidus) unter Einsatz von Bakterien der Gattungen *Bifidobacterium breve* und *Staphylococcus thermophilus*.

Das Konzept, Säuglingsnahrungen mit L(+)-Milchsäure-produzierenden Kulturen zu fermentieren, ist seit vielen Jahren im Codex Alimentarius Standard für Säuglingsanfangsnahrung (Codex Alimentarius, 2007) – und damit international akzeptiert.

Daten aus Humanstudien deuten darauf hin, dass bei (teilweise) fermentierter Säuglingsanfangsnahrungen mit Zusatz von GOS/FOS in den bislang üblichen Konzentrationen keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind: So wurden in Interventionsstudien von Huet et al. (2016), Rodriguez-Herrera et al. (2019), Vandenplas et al. (2017; 2020) und Béghin et al. (2021), in denen Säuglinge in den ersten 17 Lebenswochen mit fermentierter Säuglingsanfangsnahrung mit GOS/FOS im Vergleich zu Standard-Säuglingsanfangsnahrung ernährt wurden, gute Verträglichkeit der Studiennahrungen, adäquates Wachstum der Kinder sowie zum Teil weichere Stühle in den Interventionsgruppen beobachtet. Ähnliche Befunde lieferten weitere Interventionsstudien von Vandenplas et al. (2014a), Herrera et al. (2015) und Rodriguez-Herrera et al. (2016 a und b), die jedoch nur als Konferenz-Abstracts publiziert wurden und sich daher nicht im Detail bewerten lassen.

Einschränkend ist festzustellen, dass die in der Studie von Vandenplas et al. (2020) verwendete Studiennahrung eine Säuglingsanfangsnahrung war, während es sich bei den auf dem deutschen Markt angebotenen Säuglingsnahrungen mit GOS/FOS und 3'-GL um Folgenahrungen handelt. Ferner enthielt die Studiennahrung bei Vandenplas et al. (2020) neben GOS/FOS und 3'-GL auch 2'-FL und ist daher nicht mit den Produkten auf dem Markt vergleichbar.

Nach Kenntnis des BfR gibt es bislang nur eine Interventionsstudie (Thibault et al., 2004), in der Säuglinge im zweiten Lebenshalbjahr über einen Zeitraum von bis zu fünf Monaten placebokontrolliert mit einer fermentierten Folgenahrung ernährt wurden. Auch in dieser Studie wurde ein angemessenes Wachstum beobachtet.

Zusammenfassend lässt sich aus den wenigen vorliegenden Daten derzeit keine verlässliche Aussage über die Sicherheit von fermentierter Folgenahrung mit GOS/FOS und 3'-GL treffen. Andererseits lassen sich aus den Daten auch keine konkreten Sicherheitsbedenken ableiten.

3.3.2 Eignung von Säuglingsnahrung mit HMO und/oder GOS in Bezug auf erwartete Vorteile

HMO sind resistent gegenüber Magensäure und enzymatischer Hydrolyse im Magen-Darm-Trakt (Gnoth et al., 2000; Rudloff et al., 2006; Rudloff et al., 2012). Sie erreichen daher den distalen Dünndarm und Dickdarm weitestgehend intakt und beeinflussen die Entwicklung der intestinalen Mikrobiota. Neben diesen präbiotischen Effekten werden HMO im Zusammenhang mit antimikrobiellen, antiadhäsiven und immunmodulierenden Eigenschaften diskutiert (Bode, 2012; Davis et al., 2020; Milani et al., 2017; Rudloff und Kunz, 2015).

3.3.2.1 Einfluss von HMO und/oder GOS sowie von fermentierter Säuglingsnahrung mit 3'-GL und GOS/FOS auf die intestinale Mikrobiota

a) HMO

Die bakterielle Erstbesiedlung des Magen-Darm-Trakts findet während und kurz nach der Geburt statt und wird durch eine Reihe von perinatalen Faktoren wie zum Beispiel durch den Geburtsmodus und Antibiotikagaben beeinflusst. Es wird angenommen, dass durch die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota die Entwicklung des Immunsystems und des Gastrointestinaltrakts sowie damit verbundene physiologische Prozesse beeinflusst werden. Eine Fehlentwicklung der Darmmikrobiota (Dysbiose) wird mit einem erhöhten Risiko für immunvermittelte Erkrankungen wie Allergien und Asthma, aber auch für gastrointestinale Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen diskutiert (Dogra et al., 2020; Milani et al., 2017; Relman, 2012).

Die Zusammensetzung der Mikrobiota ist jedoch sehr vielfältig und variabel, in Abhängigkeit von intrinsischen und extrinsischen Faktoren. Ein großer Teil der Variationen zwischen Individuen kann nicht durch einen spezifischen Faktor erklärt werden (Dogra et al., 2020). Dennoch: In der frühen Säuglingszeit wird eine Dominanz von Bifidobakterien bzw. eine Veränderung der Mikrobiota hin zu mehr Bifidobakterien und eine dadurch bedingte Produktion von kurzkettigen Fettsäuren allgemein als gesundheitsförderlich angesehen (Fukuda et al., 2011; Gibson und Wang, 1994; Isolauri, 2001). Auch wird traditionell davon ausgegangen, dass gestillte Säuglinge in den ersten Lebensmonaten eine geringere phylogenetische Diversität und höhere Anteile von Bifidobakterien im Stuhl aufweisen als nicht gestillte.

Studien, die seit den 1980er Jahren durchgeführt wurden, deuten allerdings darauf hin, dass sich gestillte und nicht gestillte Säuglinge weniger in den relativen Anteilen von Bifidobakterien als vielmehr in der Verbreitung und Variabilität von einzelnen Bifidobakterien-Spezies unterscheiden (Adlerberth und Wold, 2009; Davis et al., 2017; Hao et al., 2019).

Darüber hinaus wurden Unterschiede in der Verbreitung von anderen Gattungen und Spezies beobachtet, wie teilweise geringere Prävalenzen von *Clostridium difficile* und Streptokokken bei gestillten Säuglingen (Übersicht in: Davis et al., 2017). Diskutiert wird, dass diese Unterschiede u. a. auf die in Frauenmilch enthaltenen HMO zurückzuführen sind. So beobachteten Wang et al. (2015) bei gestillten und nicht gestillten Säuglingen im Alter von drei Monaten vergleichbare relative Anteile von Bifidobakterien. Gestillte Säuglinge hatten hingegen geringere Anteile von Bakterien der Gattung *Firmicutes* (vor allem Spezies von *Clostridium* und Streptokokken) sowie höhere Anteile von *Bacteroides*. Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen bestimmten Bakteriengattungen/-spezies und der Verbreitung von HMO in Muttermilch gezeigt werden (Wang et al., 2015; De Leoz et al., 2015; Davis et al., 2016).

Diese und eine Vielzahl weiterer Studien belegen Unterschiede in der bakteriellen Besiedlung des Darms zwischen gestillten und nicht gestillten Säuglingen. Die Daten lassen darauf schließen, dass den HMO in Muttermilch dabei eine besondere Bedeutung zukommt. Grundsätzlich erscheint es plausibel und vorteilhaft, dass:

- eine durch HMO herbeigeführte Dominanz von bestimmten Bifidobakterien-Spezies andere potenziell schädigende Bakterien verdrängen kann und
- die von den Bifidobakterien im Darm produzierten kurzkettigen Fettsäuren eine für das Wachstum von kommensalen Bakterien förderliche Umgebung schaffen können (Bode, 2012; Gibson und Wang, 1994).

HMO können aber nicht nur das Wachstum von Bifidobakterien, sondern auch das von anderen Gattungen fördern: z. B. von *Bacteroides*, *Lactobacilli* und Staphylokokken (Hunt et al., 2012; Salli et al., 2021; Yu et al., 2013).

Die vorliegenden Studiendaten deuten darauf hin, dass 2'-FL von Säugling zu Säugling sehr unterschiedliche Wirkungen auf die Mikrobiota haben kann, was auch bei der Untersuchung und Bewertung von Säuglingsnahrung mit Zusatz von 2'-FL zu beachten ist:

Lewis et al. (2015) fanden im Stuhl von Säuglingen, die von Sekretor-positiven im Vergleich zu Sekretor-negativen Müttern gestillt wurden:

- höhere Anteile von Bifidobakterien, insbesondere *B. longum ssp. longum* und *ssp. infantis*, und *Bacteroides* und
- geringere Anteile von Enterobakterien, Clostridien und Streptokokken.

Lewis et al. (2015) erklärten diesen Befund mit höheren Konzentrationen von fucosylierten HMO, zu denen 2'-FL zählt, in der Milch von Sekretor-positiven Frauen. Ferner war die Selektion zugunsten von Bifidobakterien mit erhöhten Konzentrationen kurzkettiger Fettsäuren in den Fäzes assoziiert (Lewis et al., 2015). Trotz der relativ hohen Konzentration von 2'-FL in Frauenmilch sind offenbar nur wenige Bifidobakterien-Spezies/-Stämme (insbesondere *B. longum subsp. infantis* und *bifidum*) in der Lage, 2'-FL als Substrat zu nutzen (Nogacka et al., 2021; Salli et al., 2019; Salli et al., 2021).

Puccio et al. (2017) untersuchten die Fäzes-Mikrobiota von Säuglingen im Alter von drei und 12 Monaten (64 bzw. 49 Säuglinge in der Interventionsgruppe und 58 bzw. 47 Säuglinge in der Kontrollgruppe im Vergleich zu 35 bzw. 30 gestillten Säuglingen selben Alters) und beobachteten signifikante Unterschiede in der alpha-Diversität zwischen den drei Gruppen. Zwar war Variabilität der Bifidobakterien-Konzentration in der Gruppe der gestillten Säuglinge größer als in der HMO-Gruppe. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch nicht in den medianen Konzentrationen von Bifidobakterien und *Escherichia*. Auch hatte die HMO-Supplementierung keinen signifikanten Einfluss auf die relativen Häufigkeiten einzelner Bifidobakterien-Spezies und -Subspezies (Berger et al., 2020).

Eine nach Entbindungsmodus stratifizierte Auswertung der Daten zeigte, dass kaiserschnittentbundene Säuglinge der Kontrollgruppe (Säuglingsnahrung ohne HMO) im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen im Alter von drei Monaten im Median die niedrigsten Konzentrationen an Bifidobakterien und die höchsten an *Escherichia* aufwiesen. Die Bifidobakterien-Konzentration der schnittentbundenen Säuglinge der HMO-Gruppe war vergleichbar mit der von vaginal entbundenen der Kontrollgruppe (Berger et al., 2020). Letzteres kann als ein Hinweis auf eine positive Beeinflussung der intestinalen Mikrobiota von schnittentbundenen

Säuglingen durch Supplementierung mit HMO gewertet werden. Die Studie liefert somit Anhaltspunkte dafür, dass eine Säuglingsanfangsnahrung mit Zusatz von 1 g/l 2'-FL und 0,5 g/l LNnT, insbesondere bei schnittentbundenen Säuglingen, einen günstigen Einfluss auf die Mikrobiota haben könnte. Angesichts gravierender methodischer Mängel und Unklarheiten bei der Rekrutierung und Randomisierung der Studiengruppe können diese Ergebnisse jedoch nicht als hinreichender Beleg für derartige Effekte dienen: So ist z. B. unklar, wie und von welchem der beiden Studienzentren – in Belgien und/oder Italien – die Vergleichsgruppe der gestillten Säuglinge rekrutiert wurde. Auch wurde die Herkunft der Säuglinge neben anderen möglichen Einflussfaktoren (Geschlecht, familiäres Umfeld etc.) bei der Auswertung der Mikrobiota-Daten nicht berücksichtigt. Die Tatsache, dass potenzielle weitere Einflussfaktoren weder von Puccio et al. (2017) noch von Berger et al. (2020) diskutiert wurden, schwächt die Qualität und Aussagekraft der Ergebnisse beider Studien.

b) GOS

Das BfR hat in der Vergangenheit wiederholt zu den Effekten von GOS (mit oder ohne FOS) Stellung genommen und anerkannt, dass GOS das Wachstum von Bifidobakterien stimuliert. Das wurde sowohl *in vitro* (van Loo et al., 1999; Gibson und Collins, 1999; Sotoya et al., 2017) als auch in Humanstudien gezeigt, in denen Säuglinge mit Säuglingsanfangsnahrung oder Folgenahrung mit Zusatz von GOS in Konzentrationen zwischen 0,2 und 0,44 g/100 ml bzw. 0,5 g/100 ml ernährt wurden (Ben et al., 2004; Ben et al., 2008; Fanaro et al., 2009; Giovanni et al., 2014; Sierra et al., 2015; Matsuki et al., 2016).

Zum Teil wurden in den Fäzes der GOS-supplementierten Gruppen auch höhere Konzentrationen von Laktobazillen (Ben et al., 2008), niedrigere Konzentration von Clostridien (Giovanni et al., 2014) sowie geringere pH-Werte gemessen (Ben et al., 2004; Sierra et al., 2015).

Die vorliegenden Daten lassen darauf schließen, dass GOS-angereicherte Säuglingsnahrung das Wachstum von Bifidobakterien stimulieren kann. Eine Aufnahme von Bifidobakterien allein bedeutet aber noch keinen Vorteil für Säuglinge. Ferner ist unklar, ob die Effekte von Dauer sind bzw. nach Absetzen der Nahrung wieder verschwinden.

Aus den beobachteten Trends einer bifidogenen Wirkung von GOS-angereicherten Säuglingsnahrungen oder aus den überwiegend *in vitro* oder *ex vivo* beobachteten Effekten von (einzelnen) HMO auf die intestinale Mikrobiota können keine Rückschlüsse auf mögliche Effekte von 2'-FL und GOS in Säuglingsanfangs- oder Folgenahrungen in den zurzeit eingesetzten Konzentrationen auf die intestinale Mikrobiota von Säuglingen gezogen werden. Es ist bekannt, dass HMO interindividuell sehr unterschiedliche Wirkungen auf die mikrobielle Kolonisierung haben können. Das ist insbesondere bei Säuglingsnahrungen zu berücksichtigen, denen nur einzelne HMO zugesetzt sind.

Es sind weitere Studien notwendig, um die Bedeutung eines Zusatzes von einzelnen HMO wie 2'-FL in Kombination mit anderen nicht-verdaulichen Oligosacchariden wie GOS für die Entwicklung der Darmmikrobiota und deren Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen zu verstehen.

c) Fermentierte Säuglingsnahrung mit 3'-GL und GOS/FOS

In Interventionsstudien wurde beobachtet, dass eine mit *Bifidobacterium breve* C50 und *Streptococcus thermophilus* 065 fermentierte Säuglingsanfangsnahrung einen positiven Effekt auf die Zusammensetzung der Darmflora hatte bzw. die Bifidobakterienkonzentration im

Darm der Säuglinge erhöhte (Tims et al., 2018 a und b¹; Béghin et al., 2021). Dem BfR sind andererseits keine Studien bekannt, in denen spezifische Effekte von fermentierter Folgebildung mit 3'-GL und GOS/FOS auf das Darmmikrobiom von Säuglingen im zweiten Lebenshalbjahr untersucht wurden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die präbiotischen Effekte von HMO durch eine Vielzahl von Studien belegt sind. Grundsätzlich erscheint es plausibel und vorteilhaft, dass:

- eine durch HMO herbeigeführte Dominanz von bestimmten Bifidobakterien-Spezies andere potenziell schädigende Bakterien verdrängen kann.
- die von Bifidobakterien im Darm produzierten kurzkettigen Fettsäuren eine für das Wachstum von kommensalen Bakterien förderliche Umgebung schaffen können (Bode, 2012; Gibson und Wang, 1994).

Die Effekte sind jedoch strukturspezifisch und nicht ausschließlich „bifidogen“. Somit können HMO von Säugling zu Säugling unterschiedliche Wirkungen auf die Mikrobiota haben. Dies ist insbesondere bei Säuglingsnahrungen zu berücksichtigen, denen nur einzelne HMO zugesetzt sind. Es sind daher weitere Studien notwendig, um die Bedeutung von einzelnen HMO für die Entwicklung der Darmmikrobiota und deren Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen zu verstehen.

Ferner wird eine zuverlässige Bewertung des Effekts von HMO und/oder GOS auf die Mikrobiota-Zusammensetzung dadurch erschwert, dass nicht allein die Ernährung, sondern in hohem Maße auch andere Faktoren einen Einfluss auf die intestinale Bakterienbesiedlung haben (u. a. Blekman et al., 2015; Bokulich et al., 2016; Davis et al., 2017; De Leoz et al., 2015; Hill et al., 2017; Ma et al., 2020; Milani et al., 2017; Penders et al., 2006; Samuel et al., 2019; Tanaka et al., 2009; Thum et al., 2012; Yassour et al., 2016; Zimmermann und Curtis, 2020), wie z. B.:

- Geburtsmodus (vaginal oder Kaiserschnitt)
- Gestationsalter (früh- oder reifgeborene Säuglinge)
- Geschlecht
- Antibiotikagaben
- geographische Herkunft
- andere mütterliche und genetische Faktoren.

Angesichts der hohen Instabilität und Variabilität des Darmmikrobioms im ersten Lebensjahr und aufgrund der Vielzahl von möglichen Einflussfaktoren auf die bakterielle Besiedlung lässt sich trotz der großen Zahl von Studien zu diesem Thema derzeit nicht verlässlich beurteilen, was als „normale“ oder „gesunde“ Darmflora bezeichnet werden kann. Außerdem ist nicht eindeutig geklärt, welche Bedeutung Faktoren wie der Aufnahme von einzelnen HMO dabei zukommt – letzteres insbesondere angesichts der Tatsache, dass Säuglinge über die Muttermilch eine individuelle und vielfältige Mischung von HMO erhalten. Säuglingsnahrungen enthalten im Allgemeinen nur einzelne HMO in niedrigeren Konzentrationen. Schließlich lassen sich aus den bislang überwiegend *in vitro*- oder *ex vivo*-Beobachtungen über Effekte von (einzelnen) HMO auf die intestinale Mikrobiota keine verlässlichen Rückschlüsse auf gesundheitliche Vorteile einer Säuglingsnahrung mit Zusatz von einzelnen HMO im Vergleich zu einer Standard-Säuglingsnahrung ziehen.

¹ Die Studiendaten von Tims et al. (2018 a und b) wurden nur in Konferenz-Abstracts publiziert.

3.3.2.2 Antiadhäsive Effekte der zu bewertenden HMO, einschließlich 3'-GL, und/oder GOS

Einige HMO haben strukturelle Ähnlichkeit mit Oberflächenglykanen des Darmepithels und können offenbar als Scheinrezeptoren die Anhaftung von Viren oder pathogenen Bakterien an intestinale Epithelzellen verhindern (Gustafsson et al., 2006; Kunz et al., 2000; Newburg et al., 2005).

So wurde *in vitro* und *ex vivo* beobachtet, dass 2'-FL in der Lage ist, die Anhaftung von *Campylobacter jejuni* an Epithelzellen zu verhindern (Ruiz-Palacios et al., 2003). Auch wurde in einer Beobachtungsstudie in Mexiko-Stadt bei mehr als 90 Mutter-Kind-Paaren beobachtet, dass gestillte Säuglinge, die Muttermilch mit höheren Konzentrationen von 2'-FL erhielten, seltener an durch *Campylobacter jejuni* ausgelöstem Durchfall erkrankten (Morrow et al., 2004).

Auch im Zusammenhang mit der Abwehr von anderen pathogenen (potenziell krankmachenden) Keimen (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus (S.) pneumoniae* und *S. mutans*), Viren (z. B. HIV, Rota- und Norovirus) und einzelligen Parasiten (z. B. *Entamoeba histolytica*) oder Pilzen (*Candida albicans*) sowie für andere Organe als den Darm werden auf Basis von experimentellen Studien positive Effekte von einzelnen HMO wie 2'-FL postuliert (Bode, 2012; Salli et al., 2020; Tong et al., 1999; Weichert et al., 2013; Zhang et al., 2021).

Trotz dieser vielversprechenden Daten lassen sich aus den vorliegenden Studien keine Rückschlüsse auf direkte zu erwartende Vorteile des Verzehrs von Säuglingsnahrung mit Zusatz von HMO, einzeln oder in Mischungen, mit oder ohne GOS ziehen.

3.3.2.3 Einfluss der zu bewertenden HMO und/oder GOS sowie von fermentierter Säuglingsnahrung mit 3'-GL und GOS/FOS auf das Immunsystem

a) Entwicklung des Immunsystems

Das Immunsystem des Säuglings bildet sich erst nach der Geburt vollständig aus. Zellpopulationen mit überlebenswichtigen Funktionen wie B-Zellen der Keimzentren und Marginalzone, einfach-positive CD4⁺ und CD8⁺T-Zellen und zytotoxische T-Lymphozyten entstehen erst perinatal (von der 28. Schwangerschaftswoche bis hin zum 7. Lebenstag) oder danach (Zhang et al., 2017).

Viele Publikationen beschreiben für HMO Effekte auf das Immunsystem wie z. B. den Einfluss beim *Homing* von Lymphozyten, die Auswanderung (Extravasation) von Leukozyten und rezeptorvermittelte Pathogen-Wirt Interaktionen (Donovan und Comstock, 2016). Dennoch stellt sich in der Diskussion spezifischer immunmodulatorischer Effekte von einzelnen HMO vorab die grundsätzliche Frage der tatsächlichen Diversität des Immunsystems zum Zeitpunkt der Geburt hinsichtlich der Präsenz von spezifischen Immunzell-Subpopulationen und wie sich das Immunsystem in den folgenden Monaten entwickelt:

Bis vor Kurzem war die wissenschaftliche Datenlage dazu beschränkt, da komplexe Phänotypisierungen Blutproben vom Säugling in Abständen von wenigen Tagen erfordern. Jedoch konnten in jüngster Zeit mit innovativen, weniger belastenden Analysemethoden neue Erkenntnisse gewonnen werden. So sind jetzt mit Massenzytometrie vollständige Phänotypisierungen der Zellpopulationen bereits mit geringen Volumina von 100 µl Vollblut möglich. Entsprechend wurden in einer Longitudinalstudie am Karolinska Universitätskrankenhaus in

Schweden die sich entwickelnden Immunsysteme von 100 Neugeborenen systematisch untersucht (Olin et al., 2018). Zwischen April 2014 und Juli 2017 wurden dafür in der Klinik von Neugeborenen Blutproben bei Geburt (hier: Nabelschnurblut) und nach einer Woche sowie nach vier und 12 Wochen (hier: peripheres Blut) analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass sich bereits zum Zeitpunkt der Geburt die Immunsysteme individuell deutlich unterscheiden. So waren von den untersuchten 58 Zellpopulationen und 267 Plasmaproteinen bei Frühgeborenen insbesondere die B-Gedächtniszellen (unswitched), CD8⁺ Central- und Effektor-Gedächtniszellen, CD4⁺-Terminal differenzierte Effektor-Gedächtniszellen (TEMRA) und reife dendritische Zellen sowie bei den Chemokinen CXCL11 und Interleukin-8 (IL-8) erhöht. Dagegen waren bei reif Geborenen bestimmte T-Effektor-Gedächtniszellen des Typs CD8⁺-TEMRA erhöht. Auch waren bei Frühgeborenen und bei reif Geborenen direkt nach der Geburt im Gegensatz zu mehr als fünf Monate alten Säuglingen die wichtigen Entzündungsmarker IL-12, IL-17A, IL-27, aber auch IL-10 erniedrigt.

Zum Zeitpunkt der Geburt gibt es also, sowohl in Abhängigkeit vom Gestationsalter als auch interindividuell, deutliche Unterschiede in der Entwicklung des Immunsystems. Eine weitere wichtige Erkenntnis aus der Studie von Olin et al. (2018) ist, dass sich die Immunsysteme in einem stereotypen Entwicklungsweg einander anpassen, so dass sich nach etwa 100 Lebenstagen die Immunzellen und freigesetzten Zytokine deutlich weniger unterscheiden als nach der Geburt. Überraschenderweise wurde diese Anpassung auch bei den wenigen Frühgeborenen festgestellt, die noch Wochen bis Monate nach der Geburt behandlungsbedingt in der Klinik bleiben mussten und damit umweltbedingt eine andere mikrobielle Exposition hatten und häufiger Antibiotika und Antipyretika (fiebersenkende Arzneimittel) erhalten hatten als die Vergleichsgruppen.

In der Publikation von Olin et al. (2018) werden ferner deutliche Hinweise dafür gegeben, dass die Konversion des Abwehrsystems wesentlich durch Interaktionen der Immunzellen mit Darmbakterien verursacht wird. So wurden insbesondere Gene des Hauptgewebeverträglichkeitskomplexes (MHC)-II hochreguliert gefunden, die Interferon- γ -abhängig durch Bakterien induziert werden. Über Stuhluntersuchungen mittels RNA-Profiling (16S) konnte über die Zeit der nachgeburtlichen Kolonisierung des Darms eine progressive Mikrobiomveränderung beobachtet werden. Die Mikrobiota-Kolonisierung ist offensichtlich für das Training und die Konversion des Immunsystems bedeutsam, da bei Säuglingen mit außerordentlich geringer bakterieller Diversität im Darm-Mikrobiom (frühe Dysbiose) bis zum Alter von drei Monaten weiterhin aktivierte inflammatorische (entzündliche) T-Zellen und weitere Marker gefunden werden. Bei Säuglingen mit Störungen in der Darmbesiedlung kommt es also deutlich weniger ausgeprägt zu einer Immunkonversion.

Insgesamt wird in der Publikation von Olin et al. (2018) zum ersten Mal nachgewiesen, dass sich die Immunsysteme von Neugeborenen deutlich unterscheiden und sich dann im Verlauf von drei Monaten in Abhängigkeit von der Darmbesiedlung mit verschiedenen Bakterienpopulationen angleichen. Die Erkenntnisse über die stereotype Entwicklung des Immunsystems haben auch Konsequenzen für die Bewertung von möglichen immunmodulierenden Effekten von HMO, die, wie in Abschnitt 3.3.2.1 ausgeführt, präbiotisch wirksam sein können.

b) Effekte von HMO auf Immunrezeptoren und -system

Die Immunregulation ist als immunmodulierender Effekt der Ernährung mit Muttermilch gut dokumentiert. In den ersten Lebensmonaten, in denen sich das erworbene Immunsystem beim Säugling noch entwickelt, ist Muttermilch bzw. das Stillen die Hauptressource aktiver und passiver Immunität. Dieser Zusammenhang wird auch dadurch gestützt, dass das Stillen weltweit als die effektivste Präventivmaßnahme zur Reduzierung der Mortalität bei unter 5-

Jährigen angesehen wird (Labbok et al., 2004). Neben sekretorischem IgA, Lactoferrin, Lysozym, Interferon- γ und Nukleotiden können Oligosaccharide aus der Muttermilch indirekt Entwicklungsverzögerungen des kindlichen Immunsystems kompensieren. Auch haben gestillte ein geringeres Risiko als nichtgestillte Säuglinge für entzündliche Erkrankungen wie Sepsis und Enterokolitis (Klement et al., 2004).

Konkret kann das Stillen das Risiko von Darminfektionen mit Gram-negativen Bakterien verringern. Diese tragen das Endotoxin Lipopolysaccharid (LPS) in ihrer Bakterienzellwand. LPS kann von Epithel- und Immunzellen über die Zelloberflächenmoleküle Toll-like Rezeptor (TLR)4 und auch über CD14 erkannt werden. In Muttermilch ist neben Lactadherin und Lactoferrin auch CD14 in löslicher Form enthalten (He et al., 2016a). Diese Rezeptoren sind dafür bekannt, über den TLR4-Signalweg anti-entzündlich zu wirken. Auch wenn die spezifische Funktion von löslichem CD14 in der Muttermilch für die Homöostase bei Neugeborenen noch nicht im Detail aufgeklärt ist, kann der Rezeptor Entzündungen in Geweben entgegenwirken, die entfernt von einem Infektionsort sind. Auch wenn diese in der Muttermilch enthaltenen Rezeptoren selbst nicht zur Gruppe der HMO gehören, ist dieser Zusammenhang für die Bewertung von HMO relevant, da für HMO auch Effekte auf den membrangebunden CD14 publiziert sind:

So wurde in einer experimentellen Studie der individuelle Effekt von sechs verschiedenen HMO auf die Fähigkeit untersucht, die LPS-induzierte Freisetzung von IL-8 in humanen reifen intestinalen Epithelzellen – wie sie bei *E. coli*-Infektion auftritt – zu hemmen (He et al., 2016b). Die IL-8-Inhibition durch 2'-FL allein entsprach mit ca. 50 % gegenüber der Kontrolle dem Wert der Inhibition durch eine Mischung aller sechs HMO zusammen. Die Hemmung durch 2'-FL war dosisabhängig und erreichte ein Plateau von 80 % IL-8-Inhibition bei einer *in vitro*-Konzentration von 4 mg/ml 2'-FL. Die HMO insgesamt konnten die Transkriptexpression von CD14, die CD14-Translation und auch die Translokation dieses Rezeptors unterdrücken. Deutliche Effekte zeigten sich in der Hochregulierung eines Suppressors von Zytokinen, SOCS2, und in der Aktivierung des Signaltransduktionsmoleküls STAT3 in T-Zellen, bei gleichzeitiger Inhibition von CD14 und IL-8.

Für mehrere HMO, darunter 2'-FL, ist außer der Bindung an TLR4 und CD14 die Bindung an weitere funktionale Immunrezeptoren belegt – darunter DC-SIGN, spezifische Siglecs und Galektine (Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht über HMO, die an Immunrezeptoren binden und potentiell in die Immunmodulation involviert sind (nach Zuurveld et al., 2020)

HMO als Liganden	Rezeptor	Rezeptortragende Zellen	Rezeptorfunktion
2'-FL, 3'-FL	DC-SIGN	Antigen präsentierende Zellen	Antigen-Präsentation
3'-SL, 6'-SL	Siglec 5, 9	Neutrophile, Monozyten, dendritische Zellen	Immun-Signalling
LNT, LNT	Galektin 1, 2, 3, 7, 8, 9	Intestinale Zellen, Lymphozyten, Antigen präsentierende Zellen	Immun-Signalling
2'-FL, 3'-SL	TLR4	Verschiedene Zelltypen, haupts. Immunzellen	Pathogen-Erkennung

In einer experimentellen Tierstudie, in der neugeborene Ferkel über einen Zeitraum von 15 Tagen mit einer HMO-angereicherten Formula mit 40 % 2'-FL, 35 % LNT, 10 % 6'-SL und 5 % 3'-SL ernährt und nach 10 Tagen mit einem Rotavirus infiziert wurden, zeigte sich, dass

die virus-induzierte Diarrhö von den HMO-supplementierten Tieren im Mittel 1,3 Tage schneller überwunden wurde, als von den mit Standard-Formula ernährten Tieren (Li et al., 2014). Die Tiere hatten höhere Rotavirus-spezifische IgG und IgM-Titer im Serum und gegenüber den Kontrollen erhöhte Transkript-Level von IL-6, IL-8, IL10 und IFN- γ im Ileumgewebe (Ileum: unterer Teil des Dünndarms). IL-10 ist im Unterschied zu den anderen Zytokinen ein anti-entzündlicher Faktor, der im allgemeinen Entzündungen entgegenwirkt. Die Ergebnisse deuten insgesamt auf einen möglichen Einfluss der Gesamtformulierung auf die mukosale Immunität im Tiermodell hin. Dennoch ist die klinische Relevanz dieser Ergebnisse unklar.

In einer Studie mit Mäusen, bei denen die Gene für IL-10 und 3'-SL-Biosynthese ausgeschaltet worden waren, wurde allerdings beobachtet, dass oral ergänztes 3'-SL direkt das mukosale Immunsystem beeinflusste und durch proinflammatorische (entzündungsfördernde) Wirkungen die Anfälligkeit der Tiere für eine Kolitis erhöhte (Kurakevich et al., 2013). Der Einfluss eines IL-10-Mangels für diese Befunde ist schwer zu beurteilen, da ein Effekt von externem 3'-SL bei Mäusen ohne 3'-SL-Biosynthese aber intaktem IL-10 nicht untersucht wurde.

In einer klinischen Studie von Newburg et al. (2016) wurden HMO aus „gepoolter“ Frauenmilch von 40 Spenderinnen aus allen Laktationsphasen sowie aus sieben Kolostrum-Proben aufgereinigt. Bei dem anschließenden Einsatz dieser HMO in einem Zell-Stimulationsmodell, in dem Zellen der Zelllinie H4 (*human normal fetal intestinal epithelial cells*) mit den proinflammatorischen Zytokinen TNF- α und IL-1 β behandelt wurden, wurde eine um bis zu 51 % geringere Expression von IL-8, MIP-3 α und MCP-1 in diesen Zellen gegenüber nicht mit HMO behandelten Zellen beobachtet. In einem zweiten Pathogen-Stimulationsmodell mit der Zelllinie T84 (*human metastatic colonic epithelial cells*) waren in der Realtime-PCR mRNA-Level von IL-8 und MCP-1 unter HMO auf bis zu 30 % der entsprechenden Positivkontrollen (ohne HMO) reduziert.

Nach Induktion mit TNF- α blieb die Untereinheit p65 des entzündungsassoziierten Transkriptionsfaktors NF- κ B bei Untersuchungen mit unterschiedlichen Zelllinien unter HMO eher im Zytoplasma und translozierte nicht in den Zellkern. Dieser Sachverhalt wird als Hinweis dafür interpretiert, dass HMO durch Darmpathogene verursachte Entzündungen verhindern könnte.

Auf anti-entzündliche Effekte von HMO weisen auch zusätzliche *ex vivo*-Befunde hin. Diese zeigen, dass HMO in Organkulturen von humaner, fetaler Darmschleimhaut die durch TNF- α oder durch *Salmonella enterica* induzierten Proteinkonzentrationen von IL-8 und MCP-1 auf 78 % und 52 % bzw. auf 26 % und 25 % der entsprechenden Positivkontrollen hemmen konnten. Insgesamt wurden in den *in vitro*- und *ex vivo*-Experimenten von Newburg et al. (2016) deutliche anti-entzündliche Effekte der aus Frauenmilch gewonnenen HMO gezeigt.

In einer ähnlich angelegten Studie wurden in *ex vivo*-Organkulturen humaner, fetaler intestinaler Mukosa ebenfalls mit Pathogen-Stimuli Immuneffekte von HMO untersucht (He et al. 2014). Dafür wurde die Gesamtfraktion an HMO aus humanem Kolostrum im Vergleich zu reifer Frauenmilch aus gepoolten Proben von 20-50 Spenderinnen in identischen Verfahren aufgereinigt. Da in der Darmschleimhaut vor allem die Toll-like-Rezeptoren 3 und 5 exprimiert werden, wurde mit den spezifischen Liganden stimuliert: Doppelstrang-RNA (PolyI:C), Flagellin und IL-1 β , einem Zytokin, das bei der Körperantwort gegen Mikroben entscheidend ist. In qRT-PCR-Analysen und Antikörper-Membranarrays wurden das Zytokintranskriptom bzw. Zytokine auf Proteinebene analysiert. Im Ergebnis heben He et al. (2014) insbesondere die durch HMO herunterregulierten Proteinlevel von IL-8, IL-6, MCP-1/2 und IL-1 β – nach vorheriger Toll-like-Rezeptor- (TLR-) Stimulation – hervor. Sie schlussfolgern, dass die in Kolostrum enthaltenen HMO Mukosa-Reaktionen auf entzündliche Oberflächenstimuli in der

frühen Kindesentwicklung abschwächen können. Hierzu ist kritisch anzumerken, dass in der Studie von He et al. (2014) nur Daten aus drei Experimenten auf Proteinebene ausgewertet wurden. Die ebenfalls gezeigte deutliche Reduktion der beiden anti-entzündlichen Zytokine IL-10 und TGF- β passt jedoch nicht in die Interpretation einer rein anti-entzündlichen Wirkung der Kolostrum-HMO. Bei einer anti-entzündlichen Wirkung sollten IL-10 und TGF- β , die im menschlichen Körper Toleranz vermitteln, eher durch HMO verstärkt gefunden werden. Bei He et al. (2014) wurde durch physiologische Konzentrationen von 3'-GL die Poly(I:C)-induzierte IL-8-Antwort, nicht jedoch die durch Flagellin oder IL-1 β induzierte Antwort, in stimulierten H4-Zellen gehemmt. Da die Reduktion der IL-8-Antwort durch die Kolostrum-HMO deutlich stärker ausgeprägt war als durch einzelne GLs, scheinen andere Oligosaccharid-Komponenten der untersuchten HMO-Mischung für die immunmodulierenden Effekte verantwortlich zu sein.

Schließlich wurden mit Blick auf 3'-GL in einer tierexperimentellen Fütterungsstudie immunmodulierende Effekte von trans-Galaktosyloligosacchariden, deren Hauptkomponente 3'-GL ist, in Mäusen untersucht. Die Mäuse wurden mit einem Influenzavirus-basierten Vakzin geimpft und zusätzlich mit dem Mykotoxin Deoxynivalenol über die Nahrung behandelt oder nicht behandelt (Toutounchi et al., 2021). Es wurde beobachtet, dass die Gabe von trans-Galaktosyloligosacchariden mit der Nahrung die Immunreaktionen bei den mit Deoxynivalenol behandelten Mäusen bezüglich der folgenden Parameter verstärkte: Ohrschwellung (Reaktion verzögerter Typ), spezifisches IgG1 und IgG2a im Serum. Darüber hinaus erhöhte sich die Freisetzung von IFN- γ und IL-10 aus restimulierten Milzzellen. Die nicht mit Deoxynivalenol behandelten Mäuse wiesen eine erhöhte Frequenz von TH1-Zellen mit dem Aktivierungsmarker CD69 auf. Bezüglich der Villushöhe und der Expression von Junction-Proteinen im Ileum zeigten die Oligosaccharide einen Schutzeffekt. Keine signifikanten Effekte wurden auf das Vorkommen kurzkettiger Fettsäuren im Blinddarm, als Indikator metabolischer Aktivität der Mikrobiota, beobachtet.

In derselben Studie wurden auch *in vitro*-Experimente durchgeführt und Effekte des alleinigen Zusatzes von 3'-GL auf Caco-2-Zellen nach Behandlung mit dem Mykotoxin Deoxynivalenol untersucht. Bei einer Konzentration von 0,5 % 3'-GL wurde die Mykotoxin-induzierte Freisetzung von IL-8 verringert und die Integrität der epithelialen Barriere verbessert. Allerdings wurden nur je drei Experimente durchgeführt, und die IL-8-Reduktion war im Bereich von 50 pg/ml, was auch für *in vitro*-Experimente und diesen prominenten Entzündungsmarker als geringer Effekt zu bewerten ist. Andererseits zählen der von Toutounchi et al. (2021) beobachtete IL-8-reprimierende Effekt und der Effekt zur Barriere-Erhaltung zu den wenigen Hinweisen auf immunmodulierende Effekte von 3'-GL, die in der wissenschaftlichen Literatur überhaupt zu finden sind. Da einige Entzündungsmarker wie IL-8, aber auch anti-Entzündungsmarker wie IL-10 verstärkt gefunden wurden, ist die Bedeutung dieser Befunde für die Bewertung der Eignung einer Säuglingsnahrung mit 3'-GL unklar.

Bestimmte Moleküle in der humanen Frauenmilch – wie die löslichen Toll-like-Rezeptoren (TLR) 2, 4 und 5 und CD14, Laktadherin, Laktoferrin und β -Defensin 2 – können anti-entzündlich wirken. So können sie dazu beitragen, Entzündungen in Geweben zu unterdrücken, die entfernt von einem Pathogen-Eintrittsort liegen (He et al., 2016a). Bezüglich spezifischer Immuneffekte von 3'-GL im Zusammenhang mit TLRs wurde in einem Review von He et al. (2016) auf eine Studie von Chen et al. (2014) hingewiesen, in der jedoch keine diesbezüglichen Belege zu finden sind. Der von He et al. (2016) beschriebene immunsupprimierende Effekt von 3'-GL muss daher als nicht belegt angesehen werden.

c) Effekte von GOS auf Immunrezeptoren und -system

Ein möglicher Einfluss von GOS auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (beim Menschen: *inflammatory bowel disease*, IBD) wurde in einem Modell für intestinale Entzündung

mit Knockout-Mäusen für ein rezeptorreguliertes Smad-Protein untersucht. Bei diesen Nagern fehlt das Protein Smad3, das beim TGF- β -Signalling eine wichtige Funktion besitzt, indem es in einem Signalkomplex in den Zellkern transloziert. Zusätzlich wurden die Mäuse über das Futter mit *Helicobacter hepaticus* infiziert. Als Ergebnis wird berichtet, dass die tägliche orale Verabreichung von 5 g GOS/kg Körpergewicht die Entzündungserscheinungen der Kolitis signifikant verringerte. Im Vergleich zu Kontrollmäusen, die steriles Wasser erhielten, waren durch die GOS-Supplementierung weniger Infiltrationen und eine geringere Reduktion von Gobletzellen im Blinddarm und den Darmkrypten zu beobachten. Dieser Effekt war mit einer Zunahme der fäkalen Bifidobakterien um den Faktor 1,5 assoziiert. Darüber hinaus erhöhte sich in der Milz und den mesenterischen Lymphknoten der Anteil von Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und auf diesen Zellen die Expression des Chemokinrezeptors CCR9 sowie kurzfristig die Freisetzung von IL-15 im Darmgewebe. Diese Befunde könnten mechanistisch als Abschwächung der induzierten Darmentzündung durch Aktivierung von NK-Zellen interpretiert werden, die aber – anders als in ihrer klassischen Rolle als Th1-Promotoren – hier eher als Immunregulatoren fungieren. Dafür erfolgte jedoch in dieser Studie kein Nachweis, z. B. über immunsuppressives IL-10 oder Identifikation von anderen, eher anti-entzündlichen Immunzell-Subpopulationen im Darm der Mäuse. Insgesamt wurde über eine durch GOS deutliche Abschwächung der Kolitis mit gleichzeitiger Erhöhung spezifischer Entzündungszellen berichtet. Inwiefern diese Erkenntnisse aus einem genmodifizierten Mausmodell im Hepatitis-Infektionsmodell auf die Situation von menschlichen Säuglingen übertragbar sind, ist in Abwesenheit von relevanten Humanstudien derzeit nicht zu beurteilen.

In einer anderen Tierstudie mit Ferkeln, die nach Kolostrum-Entzug mit unterschiedlichen Formula-Nahrungen ernährt² und zum Teil mit Rotaviren infiziert wurden, wurden in der GOS/FOS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr NK-Zellen, Effektor-T-Gedächtniszellen und Basophile gefunden (Comstock et al. 2017). Allerdings waren die immunmodulierenden Effekte in der GOS/FOS-Gruppe schwächer ausgeprägt als in der HMO-Gruppe. Neben den Beobachtungen im Infektionsmodell waren bei den nicht-infizierten Tieren durch GOS/FOS auch IFN- γ -produzierende Zellen und plasmazytoide dendritische Zellen erhöht.

Eine Studiengruppe, die eine ausschließlich mit GOS oder FOS angereicherte Formula-Nahrung erhielt, wurde allerdings nicht mitgeführt. So können die immunmodulierenden Effekte nur beiden Zuckern zusammen zugeordnet werden. Dieser Kombinationseffekt der getesteten GOS/FOS-Formulierung auf die Verstärkung einer Virusantwort im Tiermodell kann mit der Comstock-Studie als nachgewiesen bewertet werden.

Auch in Humanstudien wurden Effekte von Säuglingsnahrung mit GOS-Zusatz auf Immunparameter untersucht. Allerdings wurde auch in diesen Studien fast ausschließlich eine Mischung aus GOS und FOS im Verhältnis 9:1 eingesetzt, mit Ausnahme der bereits beschriebenen Studie von Marriage et al. (2015).

Über die in der Marriage-Studie beobachteten Wirkungen von 2'-FL und/oder GOS auf das Immunsystem der Säuglinge wird von Goehring et al. (2016) berichtet: Dafür wurden aus den nach sechs Wochen genommenen Blutproben mononukleäre Zellen des peripheren Blutes angereichert und einige inflammatorische Zytokine im Plasma analysiert. Bei den Plasmakonzentrationen von IL-1 α/β und IL-1 Rezeptor α sowie IL-6 und TNF- α zeigten Säuglinge, die eine der Studiennahrungen mit 2'-FL und GOS erhalten hatten, ähnlich niedrige Konzentrationen wie die gestillten. Bei Säuglingen, die die GOS-Nahrung ohne 2'-FL erhalten hatten,

² Interventionsgruppen:

- Formula mit 4 g/l GOS/FOS aus 3,6 g kurzkettigen GOS und 0,4 g langkettigen FOS
- Formula mit HMO: 40 % 2'-FL, 35 % LNnT, 10 % 6'-SL, 5 % 3'-SL und 10 % freie Sialinsäure

Kontrollgruppe: Standardnahrung mit Laktose

wurden insgesamt höhere Zytokin-Konzentrationen gemessen. Auch in einem *ex vivo*-Stimulationsmodell der Blutzellen mit Phythämagglutinin war diese Tendenz bei den Zytokinanalysen erkennbar. Entsprechend folgern Marriage et al. (2015), dass der Zusatz von 2'-FL zu Säuglingsnahrung dazu führt, dass entzündliche Zytokinprofile erreicht werden, die mit denen von gestillten Säuglingen vergleichbar sind.

Bei weiteren in dieser Studie untersuchten ebenfalls entzündlichen Plasmazytokinen wie IFN- α 2, IL-1 α , IP-10 und RANTES, waren jedoch keine Unterschiede zwischen den drei Formula-Gruppen zu erkennen. Da allerdings jede der drei Nahrungen GOS enthielt, fehlte in dieser Studie eine „echte“ Kontrollgruppe mit herkömmlicher kuhmilchbasierter Säuglingsnahrung ohne GOS- oder 2'-FL-Zusatz. Auch waren sämtliche Studiennahrungen auf den Kohlenhydratgehalt normalisiert, so dass Nahrungen mit 2'-FL entsprechend weniger GOS enthielten. So kann ein Effekt des GOS-Gehalts auf die Zytokin-Konzentrationen kausal nicht ausgeschlossen werden. Eine eindeutige Zuordnung von GOS oder 2'-FL als Immunmodulator der Th1/Th2-Balance, wie von Bode (2012) für HMO postuliert, ist daher durch diese Studienergebnisse nicht möglich. Auch lassen sich keine Schlussfolgerungen zu den Effekten der untersuchten Nahrungen im Vergleich zu herkömmlicher kuhmilchbasierter Säuglingsnahrung ziehen.

In weiteren placebokontrollierten Interventionsstudien (Scholtens et al., 2008; Bakker-Zierikzee et al., 2006) wurde der Effekt von Säuglingsanfangsnahrung mit Zusatz von GOS und FOS, wie zurzeit in der EU erlaubt, im Vergleich zu Standard-Säuglingsnahrung und Muttermilch auf die fäkale sekretorische IgA-Antwort untersucht. Dabei zeigte sich, dass die GOS/FOS-Gruppen nach etwa vier bis sechs Monaten signifikant höhere Konzentrationen von sekretorischem IgA (sIgA) in den Fäzes aufwiesen. Die Konzentrationen waren zum Teil vergleichbar oder sogar höher als bei gestillten Säuglingen. Allerdings waren die Probandenzahlen zu gering, um statistisch signifikante Unterschiede zuverlässig bestimmen zu können. Ferner ist fraglich, ob die beobachteten – im Vergleich zu gestillten Säuglingen teilweise deutlich höheren – sIgA-Konzentrationen im nicht infizierten Zustand einen gesundheitlichen Mehrwert bedeuten. Auch wurde in den Studien keine Gruppe mitgeführt, die ausschließlich GOS- oder FOS-angereicherte Säuglingsnahrung erhielt, so dass die beobachteten Effekte nicht auf eine Säuglingsanfangsnahrung mit 100 % GOS übertragen werden können.

Weitere Effekte auf basale Immunparameter im Blut wurden von Raes et al. (2010) in einer randomisierten, doppelt-verblindeten placebokontrollierten Studie untersucht. Dafür wurden 215 Säuglinge rekrutiert und entweder gestillt (N=159) oder mit einer Standard-Säuglingsanfangsnahrung (N=29) im Vergleich zu derselben Nahrung mit 0,6 g/100 ml GOS/FOS im Verhältnis 9:1 (N=27) ernährt. Blutuntersuchungen wurden in Woche 8 und 26 durchgeführt, wobei bis zu diesen Zeitpunkten nur 21 bzw. 22 Säuglinge durchweg mit der GOS/FOS-Nahrung ernährt worden waren. Die Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Formula-Gruppen in der Zahl der Leukozyten im Blut. Diese war bei den gestillten Säuglingen in der 26. Woche signifikant höher als in der GOS/FOS-Gruppe. Bei den Immunglobulinen IgE, IgG, IgA und IgM wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet - weder gegenüber Standard-Säuglingsnahrung, noch im Vergleich zu gestillten Säuglingen. In der gleichen Studienpopulation hatten Scholtens et al. (2008) höhere Konzentrationen an sIgA in den Fäzes der GOS/FOS-Gruppe als präbiotischen Immuneffekt bewertet.

Auch bei den Lymphozyten-Populationen wurden bei Raes et al. (2010) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe gefunden, wohl aber im Vergleich zu gestillten Säuglingen. Der Anteil von aktivierten CD23-positiven B-Zellen und von CD8⁺T-Zellen mit Aktivierungsmarker CD25 war bei Letzteren signifikant höher als in der

GOS/FOS-Gruppe. Umgekehrt war für den Aktivierungsmarker CD38 der Anteil an CD8⁺T-Zellen bei den Gestillten signifikant niedriger als in der GOS/FOS-Gruppe. Bei den Zytokinen gab es keine signifikanten Unterschiede. Bei TNF- α und IL-5 wurde eine Tendenz zu höheren Konzentrationen in der GOS/FOS-Gruppe gegenüber den Gestillten beobachtet. Raes et al. (2010) schlussfolgerten, dass die Ernährung mit GOS/FOS-angereicherter Säuglingsnahrung bei gesunden Säuglingen in den ersten sechs Monaten keinen Einfluss auf basale Immunparameter und damit auf den Immunstatus des sich entwickelnden Immunsystems hat – und somit die GOS/FOS-angereicherte Säuglingsnahrung im Vergleich zu Muttermilch keinen Vorteil gegenüber Standard-Säuglingsnahrung bietet. Auch in dieser Studie wurden keine Gruppen mit Einzel-Verabreichung von GOS- oder FOS-angereicherter Säuglingsnahrung getestet, so dass keine Rückschlüsse auf einen Effekt von GOS allein auf die Immunparameter gezogen werden können.

Schließlich wurden die Effekte von GOS (und FOS) auf das neonatale Immunsystem in einer randomisierten, doppelt-verblindeten Studie mit 48 schwangeren Frauen untersucht (Shadid et al., 2007), die dreimal am Tag mit 3 g kurzkettigen GOS und langkettigen FOS im Verhältnis 9:1 supplementiert wurden. Neben der primären Untersuchung der möglichen Transferierbarkeit der maternalen Mikrobiota auf die Neugeborenen wurde auch die Expression von Lineagemarkern, Chemokinrezeptoren und Zytokinen in Nabelschnurblut detektiert. Zwischen der GOS/FOS-Gruppe und der Placebo-Gruppe mit Maltodextrin waren keine signifikanten Unterschiede in den Anteilen der spezifischen CD4⁺Helfer- und CD8⁺ zytotoxischen T-Zellsubpopulationen sowie der Chemokinrezeptoren CCR1-9 und CXCR3-5 feststellbar. Auch gab es keine Unterschiede bei den Entzündungsmarkern TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, MIP-1 β , den Th1-Zytokinen IFN- γ und IL-2 und dem Th2-Zytokin IL-4, wie auch bei dem anti-entzündlichen Faktor IL-10. Insgesamt zeigte also selbst die kombinierte Verabreichung der GOS/FOS-Formulierung in diesem Versuchsansatz von Shadid et al. (2007) keine immunmodulierenden Effekte.

d) Einfluss von Säuglingsnahrung mit HMO und/oder GOS auf die Entstehung von Allergien

Bezüglich des Einflusses von HMO auf die Entstehung von Allergien gibt es bislang nur wenige Untersuchungen. In einer klinischen Studie konnte kein Zusammenhang zwischen den Konzentrationen der HMO 3'-Fucosyllaktose (3'-FL), 2'-FL, LNT und LNnT in Kolostrum und der Entwicklung von Allergien bei Kindern bis zu 18 Monaten beobachtet werden (Sjögren et al., 2007). Es war eine Tendenz zu erkennen, dass Kinder, die bis zu diesem Alter allergische Symptome entwickelt hatten, Kolostrum mit höheren HMO-Konzentrationen erhalten hatten. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz und konnte keinem einzelnen HMO zugeordnet werden.

In einer anderen prospektiven Kohortenstudie wurden die HMO-Gehalte in Muttermilch untersucht, die Säuglinge bekamen, die als Kuhmilchallergiker oder Nicht-Allergiker diagnostiziert worden waren (Seppo et al., 2017). Auch wenn die Gehalte von 6'-SL, Lacto-N-fucopentaose (LNFP) I und III und von Disialyl-lacto-N-tetraose in der Muttermilch der Kinder mit Kuhmilchallergie niedriger waren, erreichten die Unterschiede, mit Ausnahme des LNFP III, nach Korrektur für multiple Vergleiche keine Signifikanz. Seppo et al. (2017) spekulierten, dass es das Lewis X Antigen in LNFP III sein könnte, das an den Rezeptor DC-SIGN für molekulare Strukturen von Pathogenen (PAMPs) auf dendritischen Zellen bindet. Auf diese Weise konkurriert das Antigen mit Glykoproteinen um die Bindung an diesen Rezeptor und wirkt so im Magen-Darm-Trakt Allergien entgegen, indem es Toleranz vermittelt.

Sprenger et al. (2017) beobachteten eine signifikant inverse Assoziation von 2'-FL mit allergischen Erkrankungen im Allgemeinen sowie mit IgE-assoziierten Erkrankungen, Ekzemen und IgE-assoziierten Ekzemen bei kaiserschnittentbundenen Kindern. In der Studie wurden FUT-2-abhängige Oligosaccharide in der Muttermilch insgesamt und der Zusammenhang mit dem Auftreten von Allergien nach zwei und fünf Jahren untersucht. Es zeigte sich, dass nach zwei, aber nicht nach fünf Jahren das Risiko für IgE-assoziiertes Ekzem geringer war, wenn FUT-2-abhängige Oligosaccharide in der Muttermilch vorkamen.

Im experimentellen Modell für Lebensmittelallergien zeigten Versuche an Ovalbumin-sensibilisierten Mäusen, dass eine Ernährung unter Zusatz von 2'-FL oder 6'-SL die passive kutane Anaphylaxie-Antwort, gemessen über IgE-induzierte Farbeinlagerung im Mausohr, und auch die Level von Mastzell-Protease-1 im Serum abschwächen konnte (Castillo-Courtade et al., 2015). Dabei wurde eine gleichzeitige Zunahme der toleranzvermittelnden regulatorischen T-Zellen in den Peyerschen Plaques und in den mesenterischen Lymphknoten beobachtet. In der Zellkultur konnte 6'-SL auch die Degranulation von Mastzellen hemmen. Obwohl diese Mäuse zu Studienbeginn bereits acht bis neun Wochen alt waren und die Ergebnisse nicht auf menschliche Säuglinge übertragen werden können, weisen die Experimente darauf hin, dass 2'-FL (und 6'-SL) geeignet sein könnten, immunmodulierend zu wirken und bestehende Allergien abzuschwächen.

Ein eindeutiger Nachweis, dass eine Ernährung mit individuellen HMO beim Nager oder menschlichen Säugling Nahrungsmittelallergien verhindern oder diese positiv beeinflussen kann, steht in der publizierten wissenschaftlichen Literatur noch aus.

Bezüglich der immunmodulierenden Effekte von GOS auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen liegen veröffentlichte Untersuchungen im Tiermodell und auch beim Menschen vor:

Tierstudien:

Bei mit Ovalbumin-immunisierten zwei Wochen alten, weiblichen BALB/c Mäusen konnte eine Supplementierung mit GOS (aus alpha-galaktosidisch gebundener Galaktose) eine allergische Bauchfellentzündung verhindern (Pirapatdit et al., 2008). Im *ex vivo*-Modell waren in der peritonealen Spülflüssigkeit von 7 Tage lang mit 5 % GOS supplementierten Mäusen deutlich weniger ausgewanderte Blut-Leukozyten zu finden. Außerdem wurden geringere Level der Proteine MCP-1 und Eotaxin als in den Kontrollmäusen, die eine synthetische Ernährung ohne GOS erhalten hatten, gemessen (American Institute of Nutrition, AIN-93G). In weiteren Mausstudien stimulierten Formulierungen mit Oligosacchariden Hypersensibilisierungsreaktionen im Influenza-Vakzinierungsmodell und konnten Parameter des allergischen Asthmas abschwächen (Vos et al., 2006; Vos et al., 2007). Auch im Mausmodell für allergische Sensibilisierung konnte eine perinatal verabreichte Kombination aus GOS und Inulin die toleranzassoziierten Biomarker IgA und TGF- β verstärken (Gourbeyre et al., 2013). Zudem konnte die Entwicklung von atopischen Dermatitis-ähnlichen Hautläsionen in einem spezifischen Mäusestamm (NC/Nga) durch Supplementierung von GOS verhindert werden (Tanabe und Hochi, 2010).

Humanstudien:

Bei Säuglingen mit erhöhtem Allergierisiko aufgrund von elterlichen atopischen Erkrankungen wurden mehrere Interventionsstudien durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Ernährung mit (hydrolysiertes) Säuglingsanfangsnahrung mit Zusatz von 0,8 g/100 ml GOS und FOS, im Verhältnis 9:1, das Risiko für atopische Erkrankungen reduziert (Moro et al., 2006; Arslanoglu et al., 2008; Schouten et al., 2011). Dabei wurde beobachtet, dass bis zum Alter von sechs Monaten oder im Zwei-Jahres-Follow-up bei Kindern der Interventionsgruppen

signifikant seltener atopische Dermatitis auftrat als in den Kontrollgruppen; bei Arslanoglu et al. (2008) litten die GOS-FOS-supplementierten Kinder auch seltener an Atembeschwerden und allergischer Urtikaria (Nesselsucht).

Van Hoffen et al. (2009) konnten zeigen, dass die Plasmakonzentrationen von Gesamt-IgE, IgG1, IgG2 und IgG3 und kuhmilchproteinspezifischem IgG1, nicht jedoch von IgG4, durch sechsmonatige Verabreichung von GOS/FOS-angereicherter Säuglingsnahrung signifikant gesenkt wurden. Bei diesen Säuglingen, die nach drei Monaten mit *Hexavac* gegen Diphtherie, Tetanus und Polio (DTP) geimpft worden waren, blieben die von der Impfung induzierten DTP-spezifischen Ig-Level unverändert. Diese Befunde von 41 Kindern aus der Verumgruppe könnten auf ein vorteilhaftes Immunglobulin-Profil mit reduzierten Antikörpern gegen Lebensmittelallergene bei gleichzeitiger Erhaltung eines Impfschutzes durch GOS/FOS hinweisen.

Schließlich führten Grüber et al. (2010) eine Interventionsstudie durch, in der 414 Säuglinge mit geringem Atopierisiko innerhalb der ersten acht Wochen mit einer Formula-Nahrung ernährt wurden, der eine Mischung aus neutralen Oligosacchariden und sauren Pektin-Oligosacchariden zugesetzt war. In dieser Studie wurde bis zum Ende des ersten Lebensjahres eine um 44 % niedrigere Rate von atopischer Dermatitis in der Interventionsgruppe beobachtet (Grüber et al., 2010).

Im Unterschied zu diesen positiven Ergebnissen wurde in neueren Interventionsstudien kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Supplementierung von 0,8 g/100 ml GOS/FOS in einem 9:1-Verhältnis und der Prävalenz von atopischen Erkrankungen beobachtet (Boyle et al., 2016; Ranucci et al., 2018, Wopereis et al., 2018). Im Vergleich zu Standard-Kuhmilchformula wurde bei Boyle et al. (2016) auch kein Effekt auf die meisten Immunmarker, insbesondere Gesamt-/spezifisches IgE, im Alter von 12 und 18 Monaten berichtet. Allerdings wurden im Zusammenhang mit dem Verzehr von GOS/FOS-angereicherter Nahrung reduzierte Level von kuhmilchspezifischem IgG1 sowie erhöhte Anteile regulatorischer T-Zellen und plasmazytoider dendritischer Zellen beobachtet.

Die einzige Studie, in der nach Kenntnis des BfR die Effekte von ausschließlich mit GOS angereicherter Säuglingsnahrung bei Säuglingen im ersten Lebensjahr untersucht wurden, ist eine doppel-blinde Multizentrumsstudie von Sierra et al. (2015). In diese Studie wurden 365 gesunde Säuglinge in den ersten acht Wochen nach der Geburt einbezogen und placebo-kontrolliert in den ersten vier Monaten mit Säuglingsanfangsnahrung mit 0,44 g/100 ml GOS und anschließend bis zum Ende des ersten Lebensjahres mit Folgenahrung mit 0,5 g/100 ml GOS ernährt. Neben Stuhlcharakteristika wurde das Auftreten von Infektionen und allergischen Manifestationen sowie die Verwendung von Antibiotika im gesamten ersten Lebensjahr dokumentiert. Außerdem wurden zu Beginn sowie im vierten Lebensmonat Stuhlproben gesammelt, um IgA, kurzkettige Fettsäuren und Mikrobiota-Veränderungen zu analysieren. Die Anzahl der Episoden von Infektionen des oberen respiratorischen Trakts wurde von Kinderärzten diagnostiziert und war im Mittel pro Kind etwas höher in der GOS-Gruppe. Die hier untersuchten allergischen Manifestationen wie atopische Dermatitis, asthmatisches Keuchen und Nahrungsmittelallergien traten bei 28 von 132 Säuglingen der Kontrollgruppe und bei 39 von 132 in der GOS-Gruppe auf. Bezüglich dieser Erkrankungen war also kein positiver Effekt durch GOS beobachtbar. Die Ergebnisse sind aus Sicht des BfR relevant, da in dieser Studie im Unterschied zu vielen anderen eine Säuglingsanfangsnahrung ausschließlich mit GOS und keine Kombination verabreicht wurde (Sierra et al., 2015).

Zusammenfassend bewertet das BfR positive Effekte von GOS-angereicherter Säuglingsanfangsnahrung auf die Prävention bzw. Abschwächung von allergischen Erkrankungen als

nicht eindeutig wissenschaftlich belegt. Erschwerend kommt hinzu, dass in den meisten Studien ein kombiniertes GOS/FOS-Produkt oder eine Mischung aus neutralen Oligosacchariden und sauren Pektin-Oligosacchariden verwendet wurde, mit zum Teil gegensätzlichen Ergebnissen. Die aus diesen Studien vorliegenden Daten erlauben keine Rückschlüsse auf Effekte von GOS oder FOS alleine. Die einzige dem BfR bekannte Studie, in der eine ausschließlich mit GOS angereicherte Säuglingsnahrung eingesetzt wurde, zeigte keinen allergiepräventiven Effekt. Ein gesundheitsfördernder Effekt von GOS-angereicherter Säuglingsnahrung auf die Entwicklung des Immunsystems und das Allergierisiko erscheint daher zurzeit nicht belegt.

3.3.2.4 Andere gesundheitliche Effekte von Säuglingsnahrung mit HMO und von fermentierter Säuglingsnahrung mit 3'-GL und GOS/FOS

a) HMO

In einer randomisierten, doppelt-verblindeten Multizentrumsstudie wurden zwei mit verschiedenen Säuglingsnahrungen ernährte Gruppen von 175 Säuglingen (95 aus Belgien und 80 aus Italien) ab einem Alter von 14 Tagen untersucht (Puccio et al., 2017). Die Testnahrung (n=88) enthielt 1,0 g/l 2'-FL und 0,5 g/l LNnT. Die Kontrollnahrung (n=87) war eine herkömmliche kuhmilchbasierte Säuglingsnahrung ohne HMO. Die Nahrungen wurden in den ersten vier bis sechs Monaten gegeben; danach erhielten alle Säuglinge eine Standard-Folgenahrung ohne HMO. Primäres Ziel der Studie war es, die Sicherheit von Säuglingsanfangsnahrung mit Zusatz von 2'-FL und LNnT zu untersuchen. Der dafür gewählte primäre Endpunkt war die Gewichtszunahme in den ersten vier Monaten. Daneben wurden weitere Parameter als sekundäre Endpunkte erhoben, die z. T. indirekt auf die Ausbildung des Immunsystems rückschließen lassen:

- Länge, BMI, Kopfumgang sowie Toleranz (Gasbildung, Spucken, Erbrechen)
- Stuhlfrequenz (Konsistenz und Häufigkeit)
- Verhalten (Unruhe, Koliken, nächtliches Aufwachen)
- Nahrungsaufnahme der Säuglinge
- Krankheitssymptome
- Verwendung von Arzneimitteln in den ersten 12 Monaten

So dokumentierten die Eltern in Tagebüchern Infektionserkrankungen ihrer Kinder und Verordnungen von Antibiotika und fiebersenkenden Arzneimitteln (Antipyretika). Dabei zeigte sich, dass Säuglinge der Interventionsgruppe deutlich weniger von Bronchitis über vier (2,3 % vs. 12,6 %), sechs (6,8 % vs. 21,8 %) und 12 Monate (10,2 % vs. 27,6 %) betroffen waren. Außerdem hatten sie über die Studiendauer von 12 Monaten weniger Infektionen der unteren Atemwege (19,3 % vs. 34,5 %), einen geringeren Verbrauch von Antipyretika über vier Monate (15,9 % vs. 29,9 %) und einen geringeren Verbrauch von Antibiotika über sechs (34,1 % vs. 49,4 %) und über 12 Monate (42,0 % vs. 60,9 %). Die Ergebnisse waren jedoch in allen Fällen nicht signifikant. Die Gruppen unterschieden sich nicht in der Gewichtsentwicklung und sonstigen anthropometrischen Parametern sowie der Nahrungsaufnahme, der Häufigkeit und Konsistenz des Stuhls oder in von den Eltern beobachteter Unruhe und Koliken. In einer Subgruppenanalyse wurde bei schnittentbundenen Säuglingen der Interventionsgruppe im Alter von vier Monaten signifikant seltener über Koliken und im Alter von zwei Monaten seltener über nächtliches Aufwachen berichtet (Puccio et al., 2017).

Die geringere Häufigkeit des Auftretens von Bronchitis und Infektionen der unteren Atemwege kann als ein Hinweis auf einen möglichen Vorteil von Säuglingsanfangsnahrung mit

Zusatz von 2'-FL und LNnT hinsichtlich der Kompetenz des Immunsystems gedeutet werden. Allerdings war die absolute Zahl der Fälle z. B. für Bronchitis mit zwei Fällen in der Interventionsgruppe und elf Fällen in der Kontrollgruppe nach vier Monaten sehr gering. Auch die Kontrolle der Elterndiagnose durch einen Studienarzt ist nicht dokumentiert. Zudem wurden in dieser Studie weder die unterschiedliche geographische Herkunft der Säuglinge noch soziodemografische Parameter als mögliche Einflussfaktoren auf die untersuchten Endpunkte berücksichtigt. Darüber hinaus wird die Interpretation der Befunde dadurch erschwert, dass die Studie keine Vergleichsgruppe von gestillten Säuglingen beinhaltet. Schließlich war die Power der Studie nicht auf die Ermittlung von Unterschieden in den sekundären Endpunkten ausgelegt und kann daher diesbezüglich nur Hinweise liefern, die in weiteren Studien bestätigt werden müssen.

In einer weiteren nicht kontrollierten Interventionsstudie von Riechmann et al. (2020) wurden in sechs verschiedenen Studienzentren in Spanien gesunde Säuglinge im Alter von sieben Tagen einbezogen. Die Kinder wurden entweder seit der Geburt ausschließlich mit Säuglingsnahrung ernährt (N=82), ausschließlich gestillt (N=63) oder mit Muttermilch und Säuglingsnahrung (N=62) ernährt. Nach Eintritt in die Studie wurden alle nicht (ausschließlich) gestillten Säuglinge für etwa acht Wochen mit einer Säuglingsanfangsnahrung auf Basis von partiell hydrolysiertem Molkenprotein mit Zusatz von 1,0 g/l 2'-FL und 0,5 g/l LNnT sowie *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ernährt. Die anderen Kinder wurden weiter gestillt. Riechmann et al. (2020) berichteten über vergleichbare anthropometrische Maße in den drei Gruppen und gute Toleranz der Studiennahrung.

Schließlich führten Kajzer et al. (2016) eine prospektive, randomisierte, doppelt-verblindete Multizentrumsstudie durch, in die nicht gestillte Säuglinge in den ersten acht Tagen nach der Geburt einbezogen wurden und über 35 Tage eine der folgenden Nahrungen erhielten:

- herkömmliche Säuglingsnahrung ohne Oligosaccharide (N=42)
- Säuglingsnahrung mit 2 g/l scFOS und 0,2 g/l 2'-FL (N=46)

Eine dritte Gruppe gestillter Säuglinge diente als Referenzgruppe (N=43). Primäres Ziel war es, Daten zur Stuhlkonsistenz sowie zur Nahrungsaufnahme und anthropometrische Maße der Kinder zu erheben. 86 % der Säuglinge beendeten die Studie; bezogen auf diese Gruppe wurde bei den gestillten Säuglingen eine signifikant höhere durchschnittliche Anzahl von Stühlen pro Tag beobachtet. Darüber hinaus unterschieden sich die drei Gruppen nicht (Kajzer et al., 2016; Reverri et al., 2018).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es bislang nur sehr wenige Interventionsstudien gibt, in denen die Wirkungen von Säuglingsnahrung mit Zusatz von HMO auf das Wachstum und die Gesundheit von Säuglingen untersucht wurden. In den vorliegenden Studien wurde Säuglingsanfangsnahrung mit 2'-FL eingesetzt, allein oder in Kombination mit LNnT (sowie zusätzlich *Lactobacillus reuteri* DSM 17938).

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass durch die Verwendung einer solchen Säuglingsanfangsnahrung keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind und das Wachstum vergleichbar mit dem von gestillten oder mit herkömmlicher Säuglingsnahrung ernährten Säuglingen gefördert wird. Die Studienergebnisse können allerdings weder als hinreichende Belege für gesundheitliche Vorteile einer solchen Nahrung gegenüber Standard-Säuglingsanfangsnahrung dienen, noch lassen sie sich auf partiell hydrolysierte Säuglingsnahrung (wie sie zum Teil in Deutschland vermarktet wird) oder auf Säuglingsnahrungen mit Zusatz von anderen HMO(-Kombinationen) und -Konzentrationen übertragen.

Interventionsstudien, in denen Säuglingsanfangs-, Folgenahrung oder Getränke für Kleinkinder mit LNT, 3'-SL und/oder 6'-SL als Studiennahrung zum Einsatz kamen, sind dem BfR nicht bekannt.

b) Fermentierte Säuglingsnahrung mit 3'-GL und GOS/FOS

In der bereits oben erwähnten Studie von Rodriguez-Herrera et al. (2019) hatte eine fermentierte Säuglingsnahrung mit 3'-GL und GOS/FOS keinen Einfluss auf von den Eltern berichtete gastrointestinale oder andere gesundheitliche Symptome bei den Säuglingen. Darüber hinaus liegen aus einer Interventionsstudie von Vandenplas et al. (2014b³; 2015³ und 2017) Hinweise dafür vor, dass (teilweise) fermentierte Säuglingsanfangsnahrung mit GOS/FOS die Häufigkeit von Koliken bei Säuglingen in den ersten vier Monaten günstig beeinflussen kann.

In der Interventionsstudie von Thibault et al. (2004), in der Säuglinge placebokontrolliert mit fermentierter Folgenahrung ernährt wurden, wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von Durchfallerkrankungen und dadurch bedingten Krankenhauseinweisungen berichtet. Auf Basis einer Per-Protokoll-Auswertung zeigte sich lediglich, dass Durchfälle bei Säuglingen in der Interventionsgruppe etwas mildere Verläufe hatten, mit selteneren ärztlichen Konsultationen, weniger Fällen von Dehydrierung und Verschreibung von oraler Rehydratationslösung verbunden waren und dass diese Säuglinge seltener zu anderen Säuglingsnahrungen wechselten.

Zusammenfassend liefern die bislang durchgeführten Interventionsstudien keine hinreichenden Belege dafür, dass die Verwendung von fermentierter Säuglingsnahrung bei Säuglingen mit klinisch relevanten Gesundheitsvorteilen assoziiert ist. Das gilt insbesondere für fermentierte Folgenahrung mit GOS/FOS, wie sie zurzeit in Deutschland angeboten wird.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Säuglingsnahrung:

A-Z Index: Säuglingsnahrung

https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/saeuglingsnahrung-10326.html



„Stellungnahmen-App“ des BfR

4 Referenzen

Adlerberth I, Wold A (2009). Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr.* 98: 229-238.

Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G (2008). Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.* 138: 1091-1095.

³ Hierbei handelt es sich um Konferenz-Abstracts.

Ashley C, Johnston WH, Harris CL, Stolz SI, Wampler JL, Berseth CL (2012). Growth and tolerance of infants fed formula supplemented with polydextrose (PDX) and/or galactooligosaccharides (GOS): double-blind, randomized, controlled trial. *Nutr J.* 11: 38.

Austin S, De Castro CA, Sprenger N, Binia A, Affolter M, Garcia-Rodenas CL, Beauport L, Tolsa JF, Fischer Fumeaux CJ (2019). Human Milk Oligosaccharides in the Milk of Mothers Delivering Term versus Preterm Infants. *Nutrients* 11: 1282.

Azad MB, Robertson B, Atakora F, Becker AB, Subbarao P, Moraes TJ, Mandhane PJ, Turvey SE, Lefebvre DL, Sears MR (2018). Human milk oligosaccharide concentrations are associated with multiple fixed and modifiable maternal characteristics, environmental factors, and feeding practices. *J Nutr.* 148: 1733-1742.

Bakker-Zierikzee A, Van Tol E, Kroes H, Alles M, Kok F, Bindels J (2006). Faecal SIgA secretion in infants fed on pre- or probiotic infant formula. *Pediatr Allergy and Immunol.* 17: 134-140.

Béghin L, Tims S, Roelofs M, Rougé C, Oozeer R, Rakza T, Chirico G, Roeselers G, Knol J, Rozé JC, Turck D (2021). Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clin Nutr.* 40: 778-787.

Ben XM, Li J, Feng Z-T, Shi S-Y, Lu Y-D, Chen R, Zhou X-Y (2008). Low level of galacto-oligosaccharide in infant formula stimulates growth of intestinal *Bifidobacteria* and *Lactobacilli*. *World J Gastroenterol.* 14: 6564.

Ben XM, Zhou XY, Zhao WH, Yu WL, Pan W, Zhang WL, Wu SM, Van Beusekom CM, Schaafsma A (2004). Supplementation of milk formula with galacto-oligosaccharides improves intestinal micro-flora and fermentation in term infants. *Chin Med J.* 117: 927-931.

Blekhman R, Goodrich JK, Huang K, Sun Q, Bukowski R, Bell JT, Spector TD, Keinan A, Ley RE, Gevers D (2015). Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol.* 16: 191.

Bode L (2012). Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 22: 1147-1162.

Bode L (2015). The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 91: 619-622.

Bode L, Jantscher-Krenn E (2012). Structure-function relationships of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr.* 3: 383S-391S.

Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, A DL, Wu F, Perez-Perez GI, Chen Y, Schweizer W, Zheng X, Contreras M, Dominguez-Bello MG, Blaser MJ (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 8: 343ra382.

Boyle R, Tang MK, Chiang W, Chua M, Ismail I, Nauta A, Hourihane JOB, Smith P, Gold M, Ziegler J (2016). Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy* 71: 701-710.

Castillo-Courtade L, Han S, Lee S, Mian F, Buck R, Forsythe P (2015). Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. *Allergy* 70: 1091-1102.

Chaturvedi P, Warren CD, Altaye M, Morrow AL, Ruiz-Palacios G, Pickering LK, Newburg DS (2001). Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiology* 11: 365-372.

Chen AC, Chung MY, Chang JH, Lin HC (2014). Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis prevention in preterm very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 58: 7-11.

Codex Alimentarius. Standard for Infant Formula and Formulas for Special Medical Purposes intended for Infants CXS 72-1981. Formerly CAC/RS 72-1972. Adopted as a worldwide Standard in 1981. Amended in 1983, 1985, 1987, 2011, 2015, 2016, 2020, revised in 2007. https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%2B72-1981%252FCXS_072e.pdf; letzter Zugriff: 15.12.2021.

Comstock SS, Li M, Wang M, Monaco MH, Kuhlenschmidt TB, Kuhlenschmidt MS, Donovan SM (2017). Dietary Human Milk Oligosaccharides but Not Prebiotic Oligosaccharides Increase Circulating Natural Killer Cell and Mesenteric Lymph Node Memory T Cell Populations in Noninfected and Rotavirus-Infected Neonatal Piglets. *J Nutr.* 147: 1041-1047.

Davis JCC, Totten SM, Huang JO, Nagshbandi S, Kirmiz N, Garrido DA, Lewis ZT, Wu LD, Smilowitz JT, German JB, Mills DA, Lebrilla CB (2016). Identification of Oligosaccharides in Feces of Breast-fed Infants and Their Correlation with the Gut Microbial Community. *Mol Cell Proteomics.* 15: 2987-3002.

Davis EC, Wang M, Donovan SM (2017). The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut microbes* 8: 143-171.

Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, Donovan SM (2020). Microbiome Composition in Pediatric Populations from Birth to Adolescence: Impact of Diet and Prebiotic and Probiotic Interventions. *Dig Dis Sci.* 65: 706-722.

De Leoz ML, Kalanetra KM, Bokulich NA, Strum JS, Underwood MA, German JB, Mills DA, Lebrilla CB (2015). Human milk glycomics and gut microbial genomics in infant feces show a correlation between human milk oligosaccharides and gut microbiota: a proof-of-concept study. *J Proteome Res.* 14: 491-502.

Dogra SK, Doré J, Damak S (2020). Gut Microbiota Resilience: Definition, Link to Health and Strategies for Intervention. *Front Microbiol.* 11: 572921.

Donovan SM, Comstock SS (2016). Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab.* 69: 42-51.

EFSA (2014). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 12: e03760.

EFSA (2015). Safety of 2'-O-fucosyllactose as a novel food ingredient pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA Journal* 13: e04184.

EFSA, Turck D, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, Maciuk A, Mangelsdorf I, Mcardle HJ, Naska A (2019). Safety of 2'-fucosyllactose/difucosyllactose mixture as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA Journal* 17: e05717.

Europäische Kommission 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 Kommission* L 25/1 vom 2.2.2016; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0127&from=DE> letzter Zugriff: 25.10.2021

Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS (EU) 2016/376 DER KOMMISSION vom 11. März 2016 zur Genehmigung des Inverkehrbringens von 2'-O-Fucosyllactose als neuartige Lebensmittelzutat im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates. *Amtsblatt der Europäischen Kommission* L70/27 vom 16.3.2016; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016D0376&from=EN> letzter Zugriff: 07.10.2021.

Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2019/1979 der KOMMISSION vom 26. November 2019 zur Genehmigung des Inverkehrbringens eines 2'-Fucosyllactose/Difucosyllactose-Gemischs als neuartiges Lebensmittel gemäß der Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates sowie zur Änderung der Durchführungsverordnung (EU) 2017/2470 der Kommission. *Amtsblatt der Europäischen Kommission* L 308/62 vom 29.11.2019; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R1979&from=DE> letzter Zugriff: 07.10.2021.

Eussen SRBM, Mank M, Kottler R, Hoffmann XK, Behne A, Rapp E, Stahl B, Mearin ML, Kozletzko B (2021). Presence and Levels of Galactosyllactoses and Other Oligosaccharides in Human Milk and Their Variation during Lactation and According to Maternal Phenotype. *Nutrients* 13: 2324.

Fanaro S, Marten B, Bagna R, Vigi V, Fabris C, Peña-Quintana L, Argüelles F, Scholz-Ahrens KE, Sawatzki G, Zelenka R (2009). Galacto-oligosaccharides are bifidogenic and safe at weaning: a double-blind randomized multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 48: 82-88.

Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T (2011). Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *nature* 469: 543-547.

Gibson GR, Wang X (1994). Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol.* 77: 412-420.

Gibson GR, Collins MD (1999) Concept of balanced colonic microbiota, prebiotics and synbiotics, *Nestlé Nutrition Workshop Series*, 42, 139-156

Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB (2004). Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 17: 259-275.

Giovannini M, Verduci E, Gregori D, Ballali S, Soldi S, Ghisleni D, Riva E, Grp PTS (2014). Prebiotic Effect of an Infant Formula Supplemented with Galacto-Oligosaccharides: Randomized Multicenter Trial. *J Am Coll Nutr.* 33: 385-393.

Gnoth MJ, Kunz C, Kinne-Saffran E, Rudloff S (2000). Human milk oligosaccharides are minimally digested in vitro. *J Nutr.* 130: 3014-3020.

Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH (2016). Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 146: 2559-2566.

Gopalakrishnan A, Clinthorne JF, Rondini EA, Mccaskey SJ, Gurzell EA, Langohr IM, Gardner EM, Fenton JI (2012). Supplementation with Galacto-Oligosaccharides Increases the Percentage of NK Cells and Reduces Colitis Severity in Smad3-Deficient Mice. *J Nutr.* 142: 1336-1342.

Gourbeyre P, Desbuard N, Grémy G, Tranquet O, Champ M, Denery-Papini S, Bodinier M (2013). Perinatal and Postweaning Exposure to Galactooligosaccharides/Inulin Prebiotics Induced Biomarkers Linked to Tolerance Mechanism in a Mouse Model of Strong Allergic Sensitization. *J Agric Food Chem.* 61: 6311-6320.

Grüber C, Van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U (2010). Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 126: 791-797.

Gustafsson A, Hultberg A, Sjöström R, Kacs Kovics I, Breimer ME, Borén T, Hammarström L, Holgersson J (2006). Carbohydrate-dependent inhibition of *Helicobacter pylori* colonization using porcine milk. *Glycobiology* 16: 1-10.

Hao H, Zhu L, Faden HS (2019). The milk-based diet of infancy and the gut microbiome. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 7: 246-249.

He Y, Liu S, Leone S, Newburg DS (2014). Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunol.* 7: 1326-1339.

He Y, Lawlor NT, Newburg DS (2016a). Human milk components modulate toll-like receptor-mediated inflammation. *Adv Nutr* 7: 102-111.

He Y, Liu S, Kling DE, Leone S, Lawlor NT, Huang Y, Feinberg SB, Hill DR, Newburg DS (2016b). The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut* 65: 33-46.

Herrera AR, Ludwig T, Bouritius H, Rubio RP, Muñoz A, Agosti M, Lista G, Corvaglia LT, Navero JLP (2015). The Combination of scGOS/lcFOS and fermented infant formula softens stools compared to unfermented infant formula without scGOS/lcFOS. *JPGN.* 61: 516-17 (Konferenz-Abstract).

Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'shea CA, Watkins C, Dempsey E, Mattivi F, Tuohy K (2017). Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* 5: 4.

Huet F, Abrahamse-Berkeveld M, Tims S, Simeoni U, Beley G, Savagner C, Vandenplas Y, Hourihane JO (2016). Partly Fermented Infant Formulae With Specific Oligosaccharides Support Adequate Infant Growth and Are Well-Tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 63: e43-53.

Hunt KM, Preuss J, Nissan C, Davlin CA, Williams JE, Shafii B, Richardson AD, Mcguire MK, Bode L, Mcguire MA (2012). Human milk oligosaccharides promote the growth of staphylococci. *Appl Environ Microbiol* 78: 4763-4770.

Hutkins RW, Krumbeck JA, Bindels LB, Cani PD, Fahey G, Jr., Goh YJ, Hamaker B, Martens EC, Mills DA, Rastal RA, Vaughan E, Sanders ME (2016). Prebiotics: why definitions matter. *Curr Opin Biotechnol* 37: 1-7.

Isolauri E (2001). Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 73: 1142S-1146S.

Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S (2004). Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 80: 1342-1352.

Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S (2000). Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 20: 699-722.

Kurakevich E, Hennet T, Hausmann M, Rogler G, Borsig L (2013). Milk oligosaccharide sialyl(α 2,3)lactose activates intestinal CD11c+ cells through TLR4. *Proc Natl Acad Sci USA.* 110: 17444-17449.

Labbok MH, Clark D, Goldman AS (2004). Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nat Rev Immunol.* 4: 565-572.

Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, Popovic M, Parker E, Lemay DG, Van Tassell ML, Miller MJ, Jin Y-S, German JB (2015). Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome* 3: 13.

Li M, Monaco MH, Wang M, Comstock SS, Kuhlenschmidt TB, Fahey GC, Miller MJ, Kuhlenschmidt MS, Donovan SM (2014). Human milk oligosaccharides shorten rotavirus-induced diarrhea and modulate piglet mucosal immunity and colonic microbiota. *Isme Journal* 8: 1609-1620.

Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, Zhang Y, Mei H, Zhuo N, Wang H, Wang L, Wu D (2020). Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep.* 10: 15792.

Mank M, Hauner H, Heck AJR, Stahl B (2020). Targeted LC-ESI-MS2 characterization of human milk oligosaccharide diversity at 6 to 16 weeks post-partum reveals clear staging effects and distinctive milk groups. *Anal Bioanal Chem.* 412: 6887-6907.

Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, Oliver JS, Williams JA (2015). Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 61: 649-658.

Matsuki T, Tajima S, Hara T, Yahagi K, Ogawa E, Kodama H (2016). Infant formula with galacto-oligosaccharides (OM55N) stimulates the growth of indigenous bifidobacteria in healthy term infants. *Benef Microbes* 7: 453-461.

McGuire MK, Meehan CL, McGuire MA, Williams JE, Foster J, Sellen DW, Kamau-Mbuthia EW, Kamundia EW, Mbugua S, Moore SE (2017). What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr.* 105: 1086-1100.

Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arboleya Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, De Vos W, Gueimonde M, Margolles A, Van Sinderen D, Ventura M (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 81: e00036-00017.

Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G (2006). A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 91: 814-819.

Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, Jiang X, Guerrero ML, Meinzen-Derr JK, Farkas T, Chaturvedi P, Pickering LK, Newburg DS (2004). Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J Pediatr.* 145: 297-303.

Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL (2005). Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu Rev Nutr.* 25: 37-58.

Newburg DS, Ko JS, Leone S, Nanthakumar NN (2016). Human Milk Oligosaccharides and Synthetic Galactosyloligosaccharides Contain 3'-, 4'-, and 6'-Galactosyllactose and Attenuate Inflammation in Human T84, NCM-460, and H4 Cells and Intestinal Tissue Ex Vivo. *J Nutr.* 146: 358-67.

Nogacka AM, Arboleya S, Nikpoor N, Auger J, Salazar N, Cuesta I, Mantecón L, Solís G, Gueimonde M, Tompkins TA, De Los Reyes-Gavilán CG (2021). Influence of 2'-Fucosyllactose on the Microbiota Composition and Metabolic Activity of Fecal Cultures from Breastfed and Formula-Fed Infants at Two Months of Age. *Microorganisms* 9: 1478.

Olin A, Henckel E, Chen Y, Lakshmikanth T, Pou C, Mikes J, Gustafsson A, Bernhardsson AK, Zhang C, Bohlin K (2018). Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell* 174: 1277-1292. e1214.

Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, Van Den Brandt PA, Stobberingh EE (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 118: 511-521.

Pirapatdit S, Kishino E, Fujita K, Hashimoto H, Mori S, Saito S, Sato T, Watanabe J, Sonoyama K (2008). Dietary alpha-linked galacto-oligosaccharide suppresses ovalbumin-induced allergic peritonitis in BALB/c mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 72: 1901-1907.

Raes M, Scholtens PA, Alliet P, Hensen K, Jongen H, Boehm G, Vandenplas Y, Rummens JL (2010). Exploration of basal immune parameters in healthy infants receiving an infant milk formula supplemented with prebiotics. *Pediatr Allergy Immunol.* 21: e377-385.

Ranucci G, Buccigrossi V, Borgia E, Piacentini D, Visentin F, Cantarutti L, Baiardi P, Felisi M, Spagnuolo MI, Zanconato S (2018). Galacto-oligosaccharide/polidextrose enriched formula protects against respiratory infections in infants at high risk of atopy: a randomized clinical trial. *Nutrients* 10: 286.

Relman DA (2012). The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr Rev.* 70: S2-S9.

Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A (2010). Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 104 Suppl 2: S1-63.

Rodriguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, Rubio R, Muñoz A, Agosti M, Lista G, Corvaglia L, Ludwig T, Abrahamse-Berkeveld M, Perez-Navero JL (2019). Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients* 11: 1530.

Rodriguez-Herrera A, Ludwig T, Swinkels S, Bouritius H, Rubio RP, Muñoz A, Agosti M, Lista G, Corvaglia LT, Navero JLP (2016 a). The systematic effect of infant formulas on stool consistency proven by longitudinal statistical models. *Gastroenterology* 62: 422. (Conference Abstract)

Rodriguez-Herrera A, Abrahamse-Berkeveld M, Alles M, Bouritius H, Rubio RP, Muñoz A, Agosti M, Lista G, Corvaglia LT, Navero JLP (2016 b). A partly fermented infant formula containing scGOS/lcFOS supports adequate growth in healthy, term infants: the life study. *Gastroenterology* 62: 658-659. (Conference Abstract)

Rudloff S, Obermeier S, Borsch C, Pohlentz G, Hartmann R, Brösicke H, Lentze MJ, Kunz C (2006). Incorporation of orally applied (13)C-galactose into milk lactose and oligosaccharides. *Glycobiology* 16: 477-487.

Rudloff S, Pohlentz G, Borsch C, Lentze MJ, Kunz C (2012). Urinary excretion of in vivo ¹³C-labelled milk oligosaccharides in breastfed infants. *Br J Nutr.* 107: 957-963.

Rudloff S, Kunz C (2015). Oligosaccharide in Frauenmilch. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 163: 790-795.

Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chavez-Munguia B, Newburg DS (2003). *Campylobacter jejuni* binds intestinal H (O) antigen (Fuca1, 2Galβ1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem.* 278: 14112-14120.

Salli K, Anglenius H, Hirvonen J, Hibberd AA, Ahonen I, Saarinen MT, Tiihonen K, Maukonen J, Ouwehand AC (2019). The effect of 2'-fucosyllactose on simulated infant gut microbiome and metabolites; a pilot study in comparison to GOS and lactose. *Sci Rep.* 9: 13232.

Salli K, Söderling E, Hirvonen J, Gürsoy UK, Ouwehand AC (2020). Influence of 2'-fucosyllactose and galacto-oligosaccharides on the growth and adhesion of *Streptococcus mutans*. *Br J Nutr.* 124: 824-831.

Salli K, Hirvonen J, Siitonen J, Ahonen I, Anglenius H, Maukonen J (2021). Selective Utilization of the Human Milk Oligosaccharides 2'-Fucosyllactose, 3'-Fucosyllactose, and Difucosyllactose by Various Probiotic and Pathogenic Bacteria. *J Agric Food Chem.* 69: 170-182.

Samuel TM, Binia A, De Castro CA, Thakkar SK, Billeaud C, Agosti M, Al-Jashi I, Costeira MJ, Marchini G, Martínez-Costa C, Picaud JC, Stiris T, Stoicescu SM, Vanpeé M, Domellöf M, Austin S, Sprenger N (2019). Impact of maternal characteristics on human milk oligosaccharide composition over the first 4 months of lactation in a cohort of healthy European mothers. *Sci Rep.* 9: 11767.

Scholtens PA, Alliet P, Raes M, Alles MS, Kroes H, Boehm G, Knippels LM, Knol J, Vandenplas Y (2008). Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr.* 138: 1141-1147.

Schouten B, Van Esch BC, Kormelink TG, Moro GE, Arslanoglu S, Boehm G, Knippels LM, Redegeld FA, Willemsen LE, Garssen J (2011). Non-digestible oligosaccharides reduce immunoglobulin free light-chain concentrations in infants at risk for allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 22: 537-542.

Scientific Committee on Food (2001). Statement on the use of resistant short chain carbohydrates (oligofructose and oligogalactose) in infant formulae and in follow-on formulae.

Scientific Committee on Food (2003). Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae.

Seppo AE, Autran CA, Bode L, Järvinen KM (2017). Human milk oligosaccharides and development of cow's milk allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 139: 708-711.e705.

Shadid R, Haarman M, Knol J, Theis W, Beermann C, Rjosk-Dendorfer D, Schendel DJ, Koletzko BV, Krauss-Etschmann S (2007). Effects of galactooligosaccharide and long-chain fructooligosaccharide supplementation during pregnancy on maternal and neonatal microbiota and immunity--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr.* 86: 1426-1437.

Sierra C, Bernal M-J, Blasco J, Martínez R, Dalmau J, Ortuno I, Espín B, Vassallo M-I, Gil D, Vidal M-L (2015). Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 54: 89-99.

Sjögren YM, Duchén K, Lindh F, Björkstén B, Sverremark-Ekström E (2007). Neutral oligosaccharides in colostrum in relation to maternal allergy and allergy development in children up to 18 months of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 18: 20-26.

Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL (2014). Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr.* 34: 143-169.

Sotoya H, Shigehisa A, Hara T, Matsumoto H, Hatano H, Matsuki T (2017). Identification of genes involved in galactooligosaccharide utilization in *Bifidobacterium breve* strain YIT 4014T. *Microbiology* 163: 1420-1428.

Sprenger N, Odenwald H, Kukkonen AK, Kuitunen M, Savilahti E, Kunz C (2017). FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur J Nutr.* 56: 1293-1301.

Sumiyoshi W, Urashima T, Nakamura T, Arai I, Nagasawa T, Saito T, et al. (2004). Galactosyllactoses in the Milk of Japanese Women: Changes in Concentration during the Course of Lactation. *Journal of Applied Glycoscience* 51: 341–344.

Tanabe S, Hochi S (2010). Oral administration of a galactooligosaccharide preparation inhibits development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Int J Mol Med.* 25: 331-336.

Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, Shirakawa T, Sonomoto K, Nakayama J (2009). Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 56: 80-87.

Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O (2004). Effects of longterm 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: 147–52.

Thum C, Cookson AL, Otter DE, Mcnabb WC, Hodgkinson AJ, Dyer J, Roy NC (2012). Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr.* 142: 1921-1928.

Thum C, Wall CR, Weiss GA, Wang W, Szeto IM, Day L (2021). Changes in HMO Concentrations throughout Lactation: Influencing Factors, Health Effects and Opportunities. *Nutrients* 13: 2272.

Tims S, Rodriguez-Herrera A, Polman J, Porcel Rubio R, Muñoz A, Agosti M, Lista G, Corvaglia LT, Roeselers G, Knol J, Perez Navero JL (2018a). A partly fermented infant formula with prebiotics scGOS/lcFOS modulates the gut microbiota functioning towards a more breastfed-like microbiota. 51 Annual Meeting of the ESPGHAN, 9-12 May 2018. (Conference Abstract)

Tims S, Roeselers G, Knol J (2018b). Gut microbiota composition modulation by partly fermented infant formulae supplemented with prebiotics scGOS/lcFOS. 51 Annual Meeting of the ESPGHAN, 9-12 May 2018. (Conference Abstract)

Tong H, Mciver M, Fisher L, Demaria T (1999). Effect of lacto-N-neotetraose, asialoganglioside-GM1 and neuraminidase on adherence of otitis media-associated serotypes of *Streptococcus pneumoniae* to chinchilla tracheal epithelium. *Microb Pathog.* 26: 111-119.

Toutouchi NS, Braber S, Hogenkamp A, Varasteh S, Cai Y, Wehkamp T, Tims S, Leusink-Muis T, van Ark I, Wiertsema S, Stahl B, Kraneveld AD, Garssen J, Folkerts G, Van't Land B (2021). Human Milk Oligosaccharide 3'-GL Improves Influenza-Specific Vaccination Responsiveness and Immunity after Deoxynivalenol Exposure in Preclinical Models. *Nutrients* 13: 3190.

Urashima T, Taufik E, Fukuda K, Asakuma S (2013). Recent advances in studies on milk oligosaccharides of cows and other domestic farm animals. *Biosci Biotechnol Biochem.* 77: 455-466.

Van Hoffen E, Ruiter B, Faber J, M'rabet L, Knol EF, Stahl B, Arslanoglu S, Moro G, Boehm G, Garssen J (2009). A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy* 64: 484-487.

Van Loo J, Cummings J, Delzenne N, Englyst H, Franck A, Hopkins M, Kok N, Macfarlane G, Newton D, Quigley M (1999). Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *Br J Nutr.* 81: 121-132.

Vandenplas Y, Greef ED, Veereman G (2014a). Prebiotics in infant formula. *Gut microbes* 5: 681-687.

Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Hourihane J, Huet F (2014b). The Combination of scGOS/lcFOS with fermented infant formula reduces the incidence of colic in 4 week old infants. *Arch Dis Child.* 99: A91-A92. (Conference Abstract)

Vandenplas Y, Ludwig T, van Elburg R, Bouritius H, Huet F (2015). Association of infantile colic and functional gastrointestinal disorders and symptoms. *Abstracts JPGN.* 60: 443-44. (Conference Abstract)

Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, Forde D, Peeters S, Huet F, Hourihane J (2017). Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 106: 1150-1158.

Vandenplas Y, de Halleux V, Arciszewska M, Lach P, Pokhylko V, Klymenko V, Schoen S, Abrahamse-Berkeveld M, Mulder KA, Porcel Rubio R, On Behalf Of The Voyage Study Group (2020). A Partly Fermented Infant Formula with Postbiotics Including 3'-GL, Specific Oligosaccharides, 2'-FL, and Milk Fat Supports Adequate Growth, Is Safe and Well-Tolerated in Healthy Term Infants: A Double-Blind, Randomised, Controlled, Multi-Country Trial. *Nutrients* 12: 3560.

Vos AP, Haarman M, Bucu A, Govers M, Knol J, Garssen J, Stahl B, Boehm G, M'rabet L (2006). A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol.* 6: 1277-1286.

Vos AP, Van Esch BC, Stahl B, M'rabet L, Folkerts G, Nijkamp FP, Garssen J (2007). Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice. *Int Immunopharmacol.* 7: 1582-1587.

Wang M, Li M, Wu S, Lebrilla CB, Chapkin RS, Ivanov I, Donovan SM (2015). Fecal Microbiota Composition of Breast-Fed Infants Is Correlated With Human Milk Oligosaccharides Consumed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 60: 825-833.

Weichert S, Jennewein S, Hübner E, Weiss C, Borkowski J, Putze J, Schrotten H (2013). Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3'-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas*

aeruginosa and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nutr Res.* 33: 831-838.

Wopereis H, Sim K, Shaw A, Warner JO, Knol J, Kroll JS (2018). Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: effects of prebiotics and role in eczema development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141: 1334-1342. e1335.

Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hämäläinen A-M, Härkönen T, Ryhänen SJ, Franzosa EA, Vlamakis H, Huttenhower C, Gevers D (2016). Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med.* 8: 343ra381.

Yu Z-T, Chen C, Newburg DS (2013). Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology* 23: 1281-1292.

Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R (2017). Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol.* 17: 495-507.

Zhang S, Li T, Xie J, Zhang D, Pi C, Zhou L, Yang W (2021). Gold standard for nutrition: a review of human milk oligosaccharide and its effects on infant gut microbiota. *Microb Cell Fact.* 20: 108.

Zimmermann P, Curtis N (2020). Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J Infect.* 81: 17-47.

Zuurveld M, Van Witzenburg NP, Garssen J, Folkerts G, Stahl B, Van't Land B, Willemsen LE (2020). Immunomodulation by human milk oligosaccharides: the potential role in prevention of allergic diseases. *Front Immunol.* 11: 801.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.