

**Einschätzung des Einsatzes von einer Reihe von Milchsäurebakterien, Bifidobakterien und *Enterococcus faecium* (siehe angehängte Liste) als Bestandteil eines Probiotikums für den Einsatz im kindlichen Gastrointestinaltrakt aufgrund aktuell verfügbarer Fachliteratur**

Sehr geehrte Frau Reber,

vielen Dank für die Beauftragung, ein Gutachten zu oben genannten Thema zu erstellen.

Der menschliche Gastrointestinaltrakt (GIT) ist ein Habitat mit diversen mikrobiell-ökologischen Nischen. Er enthält eine Vielzahl von Mikroorganismen (hier abgekürzt als Mikrobiom), bevorzugt in komplexen Biofilmstrukturen vornehmlich aus Polysacchariden und anderen Makromolekülen wie Proteinen, DNA, Lipiden und Nukleinsäuren, die durch den menschlichen Mucus ergänzt werden. Die Zusammensetzung des Mikrobioms in diesen Biofilmen sind hoch variabel und situativ (z.B. durch Alter, Nahrung, Bewegung, Krankheiten, etc.) zusammengesetzt [1]. Die höchste Zelldichte von  $3.8 \times 10^{13}$  Bakterien werden im Dickdarm lokalisiert [2]. Bis heute ist die Interaktion zwischen den intestinalen Mikroorganismen mit dem Wirt nur unzureichend verstanden [3]. Sehr viele gastrointestinale Symptome sind mit einer Veränderung der Zusammensetzung und Quantität der bakteriellen Gemeinschaft im GIT verknüpft [4]. Die mikrobielle Besiedelung des GIT erfolgt bereits vor der Geburt [5] und wird je nach Geburtsvorgang (vaginale Geburt vs. Kaiserschnitt) unterschiedlich zusätzlich inokuliert. Bei einer vaginalen Geburt wird die Vaginalflora, zumeist aus *Lactobacillus* und *Prevotella* Species bestehend, an das Neugeborene weitergegeben, während bei einem Kaiserschnitt vor allem Vertreter der Gattungen *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium* und *Corynebacterium* übertragen werden [5]. Diese Inokulation während des Geburtsvorganges ist essentiell, da diese die Entwicklung nachfolgender mikrobieller Gemeinschaften des GIT-Mikrobioms beeinflusst (sogenannter Primingeffekt) und Neugeborene nach einer Kaiserschnittgeburt eine verlangsamte Besiedelung von entscheidenden Mitglieder (z.B. der Gattung *Bacteriodes*) der mikrobiellen Gemeinschaft des GITs vollziehen [6]. Diese mikrobielle Kolonisation des GIT ist zudem für die Entwicklung des Immunsystems und der Immunregulation bedeutend, so dass die Entwicklung von allergischen Erkrankungen bei Kaiserschnitt geborenen Kindern häufiger auftritt [6]. Nach der Geburt ist auch die Ernährungsweise entscheidend, da eine Co-Entwicklung und Regulation der metabolischen und neurologischen Fähigkeiten zwischen dem Wirt und seinem GIT-Mikrobiom durch Mikrobiom-Wirt-Interaktionen aufgebaut wird [7]. Muttermilch enthält neben bioaktiven Komponenten wie Immunoglobuline, Fettsäuren, Hormonen und Cytokinen bereits eine natürliche Form von Prä- (vor allem Oligosacchride) und Probiotika (diverse Mikroorganismen vor allem Mitglieder der Gattungen *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Propionibacteria*, *Bifidobacterium* und eine Reihe von Milchsäurebakterien) [8]. Die Muttermilch verändert das GIT-Mikrobiom somit indirekt durch einen selektiven Druck auf das Wachstum von dem Substratspektrum der Muttermilch angepassten Mikroorganismen und durch die kontinuierliche Weitergabe an Mikroorganismen, um eine stabile Zusammensetzung des GIT-Mikrobioms realisieren zu können [9]. Andere Ernährungsweisen (z.B. käuflich erwerbbarer Säuglingsmilchnahrung) führen zu einer reichhaltigeren mikrobiellen Zusammensetzung des GITs [9] und in der frühen Lebensphase von Neugeborenen im Vergleich zur Muttermilch gesundheitlich häufiger eingeschränkten Interaktionsmustern mit dem Wirt. Mit dem Abstillen gleichen sich die GIT-Mikrobiome mit denen anderer Ernährungsweisen (z.B. Säuglingsmilchnahrung) an und werden dem Mikrobiom von Erwachsenen ab ca. dem dritten Lebensjahr ähnlicher [9,10]. In einer groß angelegten Studie mit 903 Kleinkindern aus unterschiedlichen Ländern, konnte drei ausgeprägte Phasen, der Entwicklungsphase (3-14 Monat),

der transitionalen Phase (15-30 Monate) und der stabilen GIT-Mikrobiomphase (31 Monate und älter) differenziert werden [11]. Die aktuelle Literatur fokussiert derzeit Kleinkinder bis 3 Jahre und Erwachsene, so dass die Datenlage zwischen 3 und 18 Jahren weniger umfangreich ist [7]. Einige Studien konnten auch Veränderungen zwischen dem 3. und 4. Lebensjahr [12] bzw. bis zum 5. Lebensjahr [13] differenzieren und das GIT-Mikrobiom war noch weniger reichhaltig als das eines durchschnittlichen Erwachsenen. Diese beiden Studien wurden allerdings mit einer recht geringen Anzahl an teilnehmenden Kindern durchgeführt. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die großen Veränderungen in der Zusammensetzung des GIT-Mikrobioms in den ersten drei Lebensjahren stattfinden, die im Anschluss von weniger dynamischen aber kontinuierlich fortlaufenden Veränderungen charakterisiert sind.

Wenn die Balance des GIT-Mikrobioms mit dem Wirt verloren geht (Dysbiose), kann bereits in den frühen Lebensjahren der Grundstein und/oder das Krankheitsbild des Übergewichtes, Fettleibigkeit, Atopie, Asthma, metabolische Syndrome, chronische Entzündungserkrankungen etabliert werden [14] und das Zusammenspiel von fermentierenden Mikroorganismen gestört werden. Letzteres führt einer Studie nach zu einer erhöhten Gasbildung (Blähungen) [15]. Eine solche Dysbiose können durch starke Einschnitte in der Ernährungsweise, Lebensweise, Erkrankungen oder durch Antibiotikabehandlungen initiiert und verstärkt werden. Die Mehrzahl der vorhandenen Literatur beschreibt positive Effekte nach Einnahme von probiotischen Kulturen, allerdings ist das Studiendesign der vorhandenen Literatur zumeist auf Erwachsene fokussiert.

Die Liste der hierzu diskutierenden Mikroorganismen (Tabelle 1) beinhaltet ausschließlich Bakterien, die bereits zuvor in einem probiotischen Kontext genannt worden sind [15–21], und von der US-amerikanischen Behörde Food and Drug Administration (FDA) den GRAS-Status „General recognized as safe“ tragen und somit als Bestandteil der menschlichen Nahrung genutzt werden können. Von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wurden diese Stämme aufgrund ihrer langen und sicheren Verwendung im Lebensmittelbereich ebenfalls als generell sicher eingestuft. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfRs) hat zum Einsatz von Probiotika in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung im Kalenderjahr 2020 eine Stellungnahme verfasst, welche zu dem Ergebnis kommt, dass keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen bei gesunden Säuglingen zu erwarten sind (<https://www.bfr.bund.de/cm/343/bacillus-cereus-bakterien-in-lebensmitteln-koennen-magen-darm-erkrankungen-verursachen.pdf>). Alle diese Mikroorganismen der Liste wurden im menschlichen Stuhl von Erwachsenen, aber auch an anderen Stellen des menschlichen Verdauungstraktes ohne Einnahme von probiotischen Präparaten detektiert [22], so dass diese Teil eines balancierten GIT-Mikrobioms sind. Zudem sind diese bereits in der frühen Phase der Kolonisation des GIT-Traktes beteiligt [8,11].

Diese Mikroorganismen der Liste (Tabelle 1) sind bereits in vielen probiotischen Produkten enthalten, wie sie z.B. von der Firma Dupont weltweit vertrieben werden. Dupont bietet eine breite Palette an Probiotika für viele Einsatzgebiete an und ändert dabei die Zusammensetzung der probiotischen Bakterien als auch deren Konzentrationen. Das Produkt *Howaru® Kids digestive health* ist als Probiotikum für Kinder und Jugendliche von Dupont auf dem Markt gebracht worden und beinhaltet 2,5 Mrd. Koloniebildende Einheiten (KbE) des Stammes *Bifidobacterium lactis* (<https://www.dupontnutritionandbiosciences.com/>). Garden of life hat als Mitbewerber mit *Kinder Mikrobiome Gummi* ein probiotisches Produkt mit einer ähnlich hohen Konzentration von 3 Mrd. KbE von nicht näher beschriebenen Mikroorganismen ebenfalls auf dem Markt gebracht (<https://www.gardenoflife.de/>). Die Vielfalt an probiotischen Produkten für Erwachsene ist riesig und auch für Kinder bereits sehr groß, und eine Marktübersicht ist nicht das primäre Ziel dieses Gutachtens.

Eignung der ausgewählten Mikroorganismen (Tabelle 1, im nachfolgenden Text **fett** markiert) als Bestandteil eines Probiotikums für Kinder, basierend auf der aktuell verfügbaren Literatur: ***Lactobacillus rhamnosus*** und ***Lactobacillus reuteri***. Der Einsatz von *L. rhamnosus* als Probiotikum hat in Mausmodellen gezeigt, dass diese die intestinale Balance verbessert, gegen Fettleibigkeit als auch Diabetes unterstützt und Cholesterollowering-Effekte verursacht [23]. Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zeigte, dass die probiotische Einnahme von *L. rhamnosus* über 28 Tage nach einer Grippeimpfung die Schutzrate gegen das Virus beim Menschen deutlich erhöhte, und somit die immunologischen Reaktionen verbesserte und/oder die Effektivität der Impfung erhöhte ohne Nebenwirkungen zu verursachen [24]. Bei Einnahme von einer Kombination von lyophilisierten *L. rhamnosus* und *L. reuteri* von Kleinkindern konnte gezeigt werden, dass die Dauer einer akuten Diarrhoe reduziert werden konnte [25] und eine atopische Dermatitis bei Neugeborenen bzw. Kinder im Alter zwischen 6 Wochen und 13 Jahren reduziert wurde [15,16].

Die Einnahme von *L. rhamnosus* während der Schwangerschaft und nach der Geburt bei Müttern, hat in einem statistischen Vergleich keinen wesentlichen Unterschied in der Häufigkeit von Ekzemen oder Allergien der Neugeborenen zwischen Müttern mit und ohne Einnahme gezeigt [17]. In einem früheren Übersichtsartikel wurde allerdings auch von einer Studie berichtet, die einen positiven Einfluss der Einnahme von Probiotika mit *L. rhamnosus* auf die Reduktion der Häufigkeit von atopischer Dermatitis hatten [26], so dass weitere Forschungsarbeiten in diesem Bereich sinnvoll erscheinen, um eine generalisierbare und eindeutige Empfehlung aussprechen zu können. Bei Neugeborenen (4 bis 12 Wochen alt) mit Koliken wurde ein Probiotikum mit 0,25 Mrd. KbE von *L. rhamnosus* und *L. reuteri* sowie Vitamin D über 28 Tage verabreicht. Nach 28 Tagen der Behandlung mit diesem Probiotikum war die Dauer des Schreiens und der Neugeborenen Unruhe signifikant geringer im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Zugabe von Vitamin D aber ohne Mikroorganismengabe [15].

***Lactobacillus paracasei*** und ***Lactobacillus fermentum*** (einzeln und in Kombination) wurden in einer Studie mit 160 Kindern im Alter zwischen 6 und 18 Jahren als Probiotikum der Nahrung zugesetzt. Nach drei Monaten war der Schweregrad von Asthma von den Kindern signifikant gelindert, die das Probiotikum, besonders die Kombination von beiden Stämmen, eingenommen hatten [18]. Durch die Einnahme eines Probiotikums mit einer Kombination von *L. paracasei* und *L. plantarum* über einen Zeitraum von 12 Wochen sank das Risiko für Erkältungskrankheiten signifikant. Unter anderem sanken die Häufigkeit von Erkältungen insgesamt und auch die Anzahl der Krankheitstage und die Symptome waren schwächer ausgeprägt [27].

***Lactobacillus gasseri*** in Kombination mit ***Lactobacillus coryniformis*** (beide mit einer Konzentration >1 Mio. KbE) als Probiotikum hatte bei einer Studie mit 44 Kindern mit allergischen Problemen als Teilnehmer das Ergebnis, dass Immunparameter wie die Reduktion von IgE Antikörper im Plasma oder die Erhöhung von regulatorischen T Zellen zur Folge sich verbesserten. Daher konnte dieses Probiotikum zur Verbesserung des generellen Gesundheitsstatus der Kinder beitragen [28].

Die Einnahme eines probiotischen Produktes mit einer Mischung der Stämme von 1 Mrd. KbE ***Lactobacillus delbrueckii bulgaricus***, 1 Mrd. KbE ***Streptococcus thermophilus***, 1 Mrd. KbE ***Lactobacillus acidophilus*** und 0.5 Mrd. KbE ***Bifidobacterium bifidum*** erzielten bei Kleinkindern zwischen 15 und 20 Monaten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine Reduktion der Häufigkeit von Diarrhoe [29].

***Bifidobacterium breve*** wurde bereits häufiger als Probiotikum für Kinder eingesetzt. Es unterstützt im Einsatz gegen Diarrhoe, Kleinkindkoliken, Fettleibigkeit, Zöliakie, allergische bzw. neurologische Erkrankungen, so wie dies in einem Review zusammengefasst wurde [19]. Als

weiteres Probiotikum mit 5 Mrd. KbE *Bifidobacterium longum* hatte einen positiven Effekt bei der Linderung von oberen respiratorischen Atemwegserkrankungen bei Vorschulkindern (2 bis 6 Jahre alt) [30]. Ein Probiotikum mit einer Kombination aus 20 Mrd. KbE *B. longum* und 2 Mrd. KbE *Lactobacillus acidophilus* hatte die Dauer einer Diarrhoe nach einer Rotavirus-Infektion von Kindern verkürzt [31]. Bei Frühgeborenen wurde ein Probiotikum mit *Bifidobacterium infantis* verabreicht, welches die Häufigkeit von nekrotischer Darmentzündung reduzierte und die Vakzinreaktion abschwächte [32]. Autistische Kinder leiden sehr häufig an chronischen GIT-Beschwerden, wie Verstopfung, Diarrhoe oder Reizdarmsyndrom. Autistische Kinder zwischen 2 und 11 Jahren wurden mit ein Probiotikum mit 20 Mrd. KbE *B. infantis* behandelt und als Folge dessen konnten die GIT-Beschwerden gelindert werden [33]. Bei einer weiteren Studie wurde ein Probiotikum mit Kombination aus 0,01 Mrd. KbE *Bifidobacterium lactis* und 0,01 Mrd. KbE *L. reuteri* an Neugeborene zwischen 4 und 11 Monate verabreicht, und es konnte weniger häufig Fieberepisoden und seltenere und zudem kürzere Diarrhoe festgestellt werden [34].

### Fazit

Die Auswahl der Stämme für die Entwicklung eines neuen Probiotikums für Kinder zwischen 3 und über 14 Jahren ist nach der Sichtung der aktuell verfügbaren Literatur sinnvoll. Alle gelisteten Mikroorganismen sind typische Bewohner des frühkindlichen bis jugendlichen GIT und vollziehen ein transientes Passagieren nach oraler Einnahme, da die Bakterien auch in den Ausscheidungen detektiert werden konnten auch wenn diese nicht explizit zuvor als Probiotikum eingenommen worden waren. Bisher wurden Probiotika mit einem bzw. einer Mischung aus wenigen Mikroorganismen auf den Markt gebracht, so dass diese Kombination von insgesamt 12 Mikroorganismen ein neuartiger Ansatz ist. Ob diese Zusammensetzung der Mikroorganismen eine Verbesserung von GIT-Erkrankungen oder anderer Leiden von Kindern oder Jugendlichen erzielen wird, kann aus der aktuellen Literatur weder belegt noch widerlegt werden. Da die einzelnen Mikroorganismen ein GRAS-Status haben, ist auch nach der Risikoeinschätzung des BfRs, die nur einen Teil der hier gelisteten Mikroorganismen bewertet haben, von keiner negativen Folge auszugehen.

Die anvisierten Konzentrationen der Mikroorganismen sind in der gleichen Größenordnung, wie diese bereits in einer Vielzahl von anderen Studien publiziert worden sind bzw. derzeit als Mitbewerberprodukte bereits auf dem Markt sind. Daher sind diese Konzentrationen auch nicht als zu hoch anzusehen. Allerdings verwenden die meisten Mitbewerber bzw. Studien eine lyophilisierte Form dieser Mikroorganismen, so dass die daraus resultierenden Ergebnisse einer Verabreichung lebensfähiger Mikroorganismen nicht direkt vergleichbar sind. Lebensfähige Mikroorganismen mit GRAS-Status sind aber in vielen Lebensmitteln, wie z.B. Milchprodukten, üblich, so dass nach dem jahrzehntelangen Einsatz dieser Lebensmittel von keiner Gefährdung auszugehen ist. Ob diese Konzentration ausreichend bzw. zu hoch sind, um eine vorteilhafte Wirkung auf den GIT zu erzielen, muss experimentell getestet werden. Eine Versuchsreihe an jungen Probanden steht auf Basis der aktuellen Literatur nichts entgegen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Matthias Noll

Anhang

Tabelle 1: Liste der anvisierten Stämme und deren jeweiligen Konzentration als Probiotikum für drei Altersklassen von Kindern und Jugendlichen.

Bakterienstamm	Dosierung Jugendliche ab 14 Jahre und Erwachsene in Mrd. KbE	Dosierung Kinder (9-13 Jahre) in Mrd. KbE	Dosierung Kinder (3 bis 8 Jahre) in Mrd. KbE
<i>L. rhamnosus</i>	2	1,2	0,6
<i>L. crispatus</i>	1	0,6	0,3
<i>L. fermentum</i>	1	0,6	0,3
<i>L. paracasei</i>	1	0,6	0,3
<i>L. gasseri</i>	2	1,2	0,6
<i>L. delbrueckii bulgaricus</i>	2	1,2	0,6
<i>B. longum</i>	1	0,6	0,3
<i>B. breve</i>	1	0,6	0,3
<i>B. bifidum</i>	1	0,6	0,3
<i>B. infantis</i>	2	1,2	0,6
<i>B. lactis</i>	1	0,6	0,3
Gesamtdosis	15 Mrd. (3 Messlöffel)	10 Mrd. (2 Messlöffel)	5 Mrd. (1 Messlöffel)
Präbiotika in g	Dosierung Jugendliche ab 14 Jahre und Erwachsene	Dosierung Kinder (9-13 Jahre) in g	Dosierung Kinder (3 bis 8 Jahre) in g
Resistente Stärke	6	4	2
Galactooligosaccharide	3	2	1
Akazienfasern oder Pektin	3	2	1
Gesamtdosis	12 g (3 Messlöffel)	8 g (2 Messlöffel)	4 g (1 Messlöffel)

## References

- Ley, R.E.; Lozupone, C.A.; Hamady, M.; Knight, R.; Gordon, J.I. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nature Reviews Microbiology* **2008**, *6*, 776 EP -, doi:10.1038/nrmicro1978.
- Sender, R.; Fuchs, S.; Milo, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* **2016**, *14*, e1002533, doi:10.1371/journal.pbio.1002533.
- Fujiya, M.; Musch, M.W.; Nakagawa, Y.; Hu, S.; Alverdy, J.; Kohgo, Y.; Schneewind, O.; Jabri, B.; Chang, E.B. The *Bacillus subtilis* quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. *Cell Host Microbe* **2007**, *1*, 299–308, doi:10.1016/j.chom.2007.05.004.
- Isolauri, E.; Sütas, Y.; Kankaanpää, P.; Arvilommi, H.; Salminen, S. Probiotics: effects on immunity. *Am. J. Clin. Nutr.* **2001**, *73*, 444S-450S, doi:10.1093/ajcn/73.2.444s.
- Gritz, E.C.; Bhandari, V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Front. Pediatr.* **2015**, *3*, 17, doi:10.3389/fped.2015.00017.

6. Jakobsson, H.E.; Abrahamsson, T.R.; Jenmalm, M.C.; Harris, K.; Quince, C.; Jernberg, C.; Björkstén, B.; Engstrand, L.; Andersson, A.F. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* **2014**, *63*, 559–566, doi:10.1136/gutjnl-2012-303249.
7. Derrien, M.; Alvarez, A.-S.; Vos, W.M. de. The gut microbiota in the first decade of life. *Trends Microbiol.* **2019**, *27*, 997–1010, doi:10.1016/j.tim.2019.08.001.
8. Moossavi, S.; Miliku, K.; Sepehri, S.; Khafipour, E.; Azad, M.B. The Prebiotic and Probiotic Properties of Human Milk: Implications for Infant Immune Development and Pediatric Asthma. *Front. Pediatr.* **2018**, *6*, 197, doi:10.3389/fped.2018.00197.
9. Kim, H.; Sitarik, A.R.; Woodcroft, K.; Johnson, C.C.; Zoratti, E. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **2019**, *19*, 22, doi:10.1007/s11882-019-0851-9.
10. Koenig, J.E.; Spor, A.; Scalfone, N.; Fricker, A.D.; Stombaugh, J.; Knight, R.; Angenent, L.T.; Ley, R.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108 Suppl 1*, 4578–4585, doi:10.1073/pnas.1000081107.
11. Stewart, C.J.; Ajami, N.J.; O'Brien, J.L.; Hutchinson, D.S.; Smith, D.P.; Wong, M.C.; Ross, M.C.; Lloyd, R.E.; Doddapaneni, H.; Metcalf, G.A.; et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* **2018**, *562*, 583–588, doi:10.1038/s41586-018-0617-x.
12. Ringel-Kulka, T.; Cheng, J.; Ringel, Y.; Salojärvi, J.; Carroll, I.; Palva, A.; Vos, W.M. de; Satokari, R. Intestinal microbiota in healthy U.S. young children and adults—a high throughput microarray analysis. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e64315, doi:10.1371/journal.pone.0064315.
13. Cheng, J.; Ringel-Kulka, T.; Heikamp-de Jong, I.; Ringel, Y.; Carroll, I.; Vos, W.M. de; Salojärvi, J.; Satokari, R. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. *ISME J.* **2016**, *10*, 1002–1014, doi:10.1038/ismej.2015.177.
14. Milani, C.; Duranti, S.; Bottacini, F.; Casey, E.; Turrone, F.; Mahony, J.; Belzer, C.; Delgado Palacio, S.; Arbolea Montes, S.; Mancabelli, L.; et al. The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2017**, *81*, doi:10.1128/MMBR.00036-17.
15. Gerasimov, S.; Gantzel, J.; Dementieva, N.; Schevchenko, O.; Tsitsura, O.; Guta, N.; Bobyk, V.; Kaprus, V. Role of *Lactobacillus rhamnosus* (FloraActive™) 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* (FloraActive™) 12246 in infant colic: A randomized dietary study. *Nutrients* **2018**, *10*, doi:10.3390/nu10121975.
16. Rosenfeldt, V.; Benfeldt, E.; Nielsen, S.D.; Michaelsen, K.F.; Jeppesen, D.L.; Valerius, N.H.; Paerregaard, A. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2003**, *111*, 389–395, doi:10.1067/mai.2003.389.
17. Szajewska, H.; Horvath, A. *Lactobacillus rhamnosus* GG in the primary prevention of Eczema in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* **2018**, *10*, doi:10.3390/nu10091319.
18. Huang, C.-F.; Chie, W.-C.; Wang, I.-J. Efficacy of *Lactobacillus* administration in school-age children with asthma: A randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients* **2018**, *10*, doi:10.3390/nu10111678.

19. Bozzi Cionci, N.; Baffoni, L.; Gaggia, F.; Di Gioia, D. Therapeutic microbiology: The role of *Bifidobacterium breve* as food supplement for the prevention/treatment of paediatric diseases. *Nutrients* **2018**, *10*, doi:10.3390/nu10111723.
20. Baldassarre, M.E.; Palladino, V.; Amoroso, A.; Pindinelli, S.; Mastromarino, P.; Fanelli, M.; Di Mauro, A.; Laforgia, N. Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period. *Nutrients* **2018**, *10*, doi:10.3390/nu10111693.
21. Holzapfel, W.; Arini, A.; Aeschbacher, M.; Coppolecchia, R.; Pot, B. *Enterococcus faecium* SF68 as a model for efficacy and safety evaluation of pharmaceutical probiotics. *Benef. Microbes* **2018**, *9*, 375–388, doi:10.3920/BM2017.0148.
22. Stearns, J.C.; Lynch, M.D.J.; Senadheera, D.B.; Tenenbaum, H.C.; Goldberg, M.B.; Cvitkovitch, D.G.; Croitoru, K.; Moreno-Hagelsieb, G.; Neufeld, J.D. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Sci. Rep.* **2011**, *1*, 170, doi:10.1038/srep00170.
23. Park, S.; Kang, J.; Choi, S.; Park, H.; Hwang, E.; Kang, Y.-G.; Kim, A.-R.; Holzapfel, W.; Ji, Y. Cholesterol-lowering effect of *Lactobacillus rhamnosus* BFE5264 and its influence on the gut microbiome and propionate level in a murine model. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0203150, doi:10.1371/journal.pone.0203150.
24. Davidson, L.E.; Fiorino, A.-M.; Snyderman, D.R.; Hibberd, P.L. *Lactobacillus* GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2011**, *65*, 501–507, doi:10.1038/ejcn.2010.289.
25. Rosenfeldt, V.; MICHAELSEN, K.F.M.; JAKOBSEN, M.; LARSEN, C.N.; MØLLER, P.L.; TVEDE, M.; WEYREHTER, H.; Valerius, N.H.; PÆRREGAARD, A. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **2002**, *21*.
26. Rather, I.A.; Bajpai, V.K.; Kumar, S.; Lim, J.; Paek, W.K.; Park, Y.-H. Probiotics and atopic dermatitis: An overview. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 507, doi:10.3389/fmicb.2016.00507.
27. Berggren, A.; Lazou Ahrén, I.; Larsson, N.; Önning, G. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. *Eur. J. Nutr.* **2011**, *50*, 203–210, doi:10.1007/s00394-010-0127-6.
28. Martínez-Cañavate, A.; Sierra, S.; Lara-Villoslada, F.; Romero, J.; Maldonado, J.; Boza, J.; Xaus, J.; Olivares, M. A probiotic dairy product containing *L. gasseri* CECT5714 and *L. coryniformis* CECT5711 induces immunological changes in children suffering from allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2009**, *20*, 592–600, doi:10.1111/j.1399-3038.2008.00833.x.
29. Canani, R.B.; Cirillo, P.; Terrin, G.; Cesarano, L.; Spagnuolo, M.I.; Vincenzo, A. de; Albano, F.; Passariello, A.; Marco, G. de; Manguso, F.; et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* **2007**, *335*, 340, doi:10.1136/bmj.39272.581736.55.
30. Lau, A.S.-Y.; Yanagisawa, N.; Hor, Y.-Y.; Lew, L.-C.; Ong, J.-S.; Chuah, L.-O.; Lee, Y.-Y.; Choi, S.-B.; Rashid, F.; Wahid, N.; et al. *Bifidobacterium longum* BB536 alleviated upper respiratory illnesses and modulated gut microbiota profiles in Malaysian pre-school children. *Benef. Microbes* **2018**, *9*, 61–70, doi:10.3920/BM2017.0063.

31. Park, M.S.; Kwon, B.; Ku, S.; Ji, G.E. The efficacy of *Bifidobacterium longum* BORI and *Lactobacillus acidophilus* AD031 probiotic treatment in infants with rotavirus infection. *Nutrients* **2017**, *9*, doi:10.3390/nu9080887.
32. Underwood, M.A.; German, J.B.; Lebrilla, C.B.; Mills, D.A. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr. Res.* **2015**, *77*, 229–235, doi:10.1038/pr.2014.156.
33. Sanctuary, M.R.; Kain, J.N.; Chen, S.Y.; Kalanetra, K.; Lemay, D.G.; Rose, D.R.; Yang, H.T.; Tancredi, D.J.; German, J.B.; Slupsky, C.M.; et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0210064, doi:10.1371/journal.pone.0210064.
34. Weizman, Z.; Asli, G.; Alsheikh, A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* **2005**, *115*, 5–9, doi:10.1542/peds.2004-1815.