

Gesundheitliche Aspekte von Tiermilchkonsum bis zum Ende des dritten Lebensjahres

Systematische Übersichtsarbeit

Jänner 2012

AutorInnen:

Mag.^a Dr.ⁱⁿ Ursula Griebler (geb. Mager), MPH¹

Mag.^a Melanie U. Bruckmüller²

Mag.^a Christina Kien¹

Dr.ⁱⁿ Birgit Dieminger²

Mag.^a Bettina Meidlinger²

Mag.^a Katrin Seper²

Mag.^a Ariane Hitthaller, MSc²

Univ.Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ingrid Kiefer²

Dr.ⁱⁿ Alexandra Wolf²

Prof. Dr. Gerald Gartlehner, MPH¹

¹ Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Donau-Universität Krems

² AGES - Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Daten, Statistik, Risikobewertung - Zentrum Ernährung & Prävention

Externe BegutachterInnen:

Univ.Doz. DI Dr. Klemens Fuchs

Mag.^a Bettina Maringer

Dr.ⁱⁿ Beate Pietschnig, IBCLC

Univ.Prof. Dr. Kurt Widhalm

Prim. Univ.Prof. Dr. Karl Zwiauer

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Griebler, Bruckmüller, Kien, Dieminger, Meidlinger, Seper, Hitthaller, Kiefer, Wolf, Gartlehner (2012): Gesundheitliche Aspekte von Tiermilchkonsum bis zum Ende des dritten Lebensjahres – Systematische Übersichtsarbeit. Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Donau-Universität Krems / Daten, Statistik, Risikobewertung - Zentrum Ernährung & Prävention, AGES - Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit.

Inhalt

1	Executive Summary	1
2	Einleitung	6
2.1	Hintergrund	6
2.2	Zweck der Arbeit	8
2.3	Aufgabenstellung und zentrale Fragestellungen	8
2.4	Aufbau des Berichtes	9
3	Methodik	10
3.1	Literatursuche	10
3.2	Studienauswahl	10
3.2.1	Einschlusskriterien	11
3.3	Datenextraktion	13
3.4	Beurteilung der Qualität der Studien	14
3.5	Beurteilung der Stärke der Evidenz	15
3.6	Synthese der Daten	16
3.7	Begutachtungsverfahren (Peer-Reviewprozess)	16
4	Ergebnisse	18
4.1	Ergebnisse der Suche	19
4.2	Eisenstatus und Eisenmangelanämie	20
4.2.1	Eisenmangelanämie: Key points	21
4.2.2	Auswirkungen des Konsums von Tiermilch auf Eisenstatus und Eisenmangelanämie	24
4.2.3	Auswirkungen des Konsums von tierischen Milchprodukten auf Eisenstatus und Eisenmangelanämie	29
4.2.4	Auswirkungen des Konsums von Folgemilch auf Eisenstatus und Eisenmangelanämie	29
4.2.5	Dosiswirkungsbeziehungen	29
4.3	Gastrointestinale Blutungen	30
4.3.1	Gastrointestinale Blutungen: Key points	32
4.3.2	Auswirkungen des Konsums von Tiermilch auf gastrointestinale Blutungen	34
4.3.3	Auswirkungen des Konsums von tierischen Milchprodukten auf gastrointestinale Blutungen	37
4.3.4	Auswirkungen des Konsums von Folgemilch auf gastrointestinale Blutungen	37
4.3.5	Dosiswirkungsbeziehungen	37
4.4	Diabetes mellitus Typ 1	37
4.4.1	DM Typ 1: Key points	39
4.4.2	Auswirkungen des Konsums von Tiermilch auf DM Typ 1	41
4.4.3	Auswirkungen des Konsums von tierischen Milchprodukten auf DM Typ 1	44

4.4.4	Auswirkungen des Konsums von Folgemilch auf DM Typ 1	45
4.4.5	Dosiswirkungsbeziehungen	45
4.5	Sonstige Endpunkte (Wachstum, Entwicklung, Allergie)	47
4.5.1	Sonstige Endpunkte: Key points	49
4.5.2	Auswirkungen des Konsums von Tiermilch auf sonstige Endpunkte.....	54
4.5.3	Auswirkungen des Konsums von tierischen Milchprodukten auf sonstige Endpunkte.....	56
4.5.4	Auswirkungen des Konsums von Folgemilch auf sonstige Endpunkte	57
4.5.5	Dosiswirkungsbeziehungen	58
5	Diskussion	61
5.1	Zusammenfassung der Evidenz.....	61
5.1.1	Gesundheitliche Auswirkungen des Kuhmilchkonsums	61
5.1.2	Gesundheitliche Auswirkungen von tierischen Milchprodukten.....	63
5.1.3	Qualität der Studien	63
5.2	Anwendbarkeit der Ergebnisse	65
5.3	Limitationen des Berichts	66
5.4	Zukünftige Forschung.....	67
5.5	Fazit	68
5.6	Ausblick.....	68
6	Literaturverzeichnis	69
7	Anhang	75
7.1	Anhang A: Detaillierte Suchstrategie	75
7.2	Anhang B: Ausgeschlossene Studien	80
7.2.1	Ausschluss wegen nicht zutreffendem Publikationstyp (31)	80
7.2.2	Ausschluss wegen nicht zutreffender Population (66)	81
7.2.3	Ausschluss wegen nicht zutreffender Intervention (71).....	85
7.2.4	Ausschluss wegen nicht zutreffender Vergleichsintervention (24)	88
7.2.5	Ausschluss wegen nicht zutreffender Forschungsfrage (9)	89
7.2.6	Ausschluss wegen nicht zutreffendem Endpunkt (4)	90
7.2.7	Ausschluss wegen nicht zutreffendem Studiendesign (22)	90
7.2.8	Ausschluss wegen nicht zutreffender Sprache (15).....	91
7.2.9	Ausschluss wegen sonstigen Gründen (12)	92
7.3	Anhang C: Charakteristika der exkludierten Studien (poor quality).....	94
7.4	Anhang D: Kriterien zur Qualitätsbeurteilung der einzelnen Studien.....	95
7.4.1	RCT.....	95
7.4.2	Fall-Kontroll-Studie	96
7.4.3	Kohortenstudie	96
7.5	Anhang E: Abstract Review Formular.....	98
7.6	Anhang F: Volltext Review Formular.....	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Diagramm der Literatursuche	19
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gesundheitliche Auswirkungen des Konsums von tierischer Milch und Milchprodukten.....	3
Tabelle 2: Nährstoffprofile von Milchfertignahrungen.....	12
Tabelle 3: Mögliche Endpunkte und Einschlusskriterien.....	13
Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: Eisenmangelanämie	23
Tabelle 5: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Milch, Milchfertignahrungen und Eisenmangelanämie	26
Tabelle 6: Studien über Dosiswirkungsbeziehungen des Konsums von Tiermilch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch mit Eisenmangelanämie.....	30
Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: gastrointestinale Blutungen	33
Tabelle 8: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Tiermilch und gastrointestinalen Blutungen	36
Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: DM Typ 1.....	40
Tabelle 10: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Tiermilch und DM Typ 1.....	43
Tabelle 11: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von tierischen Milchprodukten und DM Typ 1	45
Tabelle 12: Studien über Dosiswirkungsbeziehungen des Konsums von Tiermilch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch mit DM Typ 1.....	46
Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: Tierischer Milchkonsum Wachstum (Anthropometrie).....	51
Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: Tierischer Milchkonsum und Entwicklung (Psychomotorik)	52
Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: Tierischer Milchkonsum und Allergien (Asthma, Giemen, Ekzeme).....	53
Tabelle 16: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Tiermilch und Wachstum, Entwicklung oder Allergien.....	55
Tabelle 17: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von tierischen Milchprodukten und Wachstum (Anthropometrie), Entwicklung (Psychomotorik) oder Allergien	57
Tabelle 18: Studien über Dosiswirkungsbeziehungen des Konsums von Tiermilch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch mit Wachstum (Anthropometrie), Entwicklung (Psychomotorik) oder Allergien.....	59
Tabelle 19: Detaillierte Suchstrategie für PubMed-Suche am 14.9.2010.....	75

Tabelle 20: Detaillierte Suchstrategie für PubMed-Suche am 7.4.2011.....	77
Tabelle 21: Detaillierte Suchstrategie für Suche in der Cochrane Library am 7.4.2011.	78
Tabelle 22: Detaillierte Suchstrategie für EMBASE-Suche am 7.4.2011	79
Tabelle 23: Charakteristika der Studien, die mit „poor“ bewertet wurden.....	94

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	vollständige Bezeichnung
AGES	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
BMI	Body-Mass Index
CI	Konfidenzintervall
DM Typ 1	Diabetes Mellitus Typ 1
DUK	Donau-Universität Krems
EP	Erythrocyten Porphyrin
EU	Europäische Union
FA1AT	fäkales α 1-Antitrypsin
GADA	Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle
Hb	Hämoglobin
HLA	human leucocyte antigen
IBCLC	„International Board Certified Lactation Consultant“ – Still- und Laktationsberater/in
MCV	Mittleres korpuskulares Volumen
MeSH	Medical Subject Headings
Mo	Monat
N/A	nicht anwendbar
NR	nicht berichtet
OR	Odds Ratio
RCT	randomisiert kontrollierte Studie
SD	Standardabweichung
SF	Serum Ferritin
sign.	signifikant
T	Tag/e
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Wo	Woche

1 Executive Summary

Ziel der Studie

Im Kooperationsprojekt „Richtig essen von Anfang an!“ (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Bundesministerium für Gesundheit und Hauptverband der Sozialversicherungsträger) werden zielgruppenspezifische und lebensraumorientierte Maßnahmen zur Verbesserung der Ernährung von Schwangeren, Stillenden und Kindern bis zum 3. Lebensjahr entwickelt. Das Projekt verfolgt unter anderem das Ziel, wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zum Thema Beikost aufzuarbeiten, um einen Grundstein zur Aktualisierung bestehender, zum Teil kontroverser Empfehlungen zu legen. Insbesondere die bestehenden Empfehlungen zum Konsum von tierischer Milch und Milchprodukten im Säuglings- und Kleinkindalter sind nicht konsistent und ausreichend evidenzbasiert.

Fragestellung

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit untersucht gesundheitliche Auswirkungen des Konsums von tierischer Milch, tierischen Milchprodukten und Folgemilch bei Säuglingen und Kindern bis zum Alter von 3 Jahren. Als weitere spezifische Fragestellungen behandelt die Arbeit die Relevanz des Alters bei der Einführung von Milch- und Milchprodukten, eventuelle Unterschiede in Abhängigkeit von der Art der Tiermilch bzw. der Art der Zubereitung sowie die Frage der Dosiswirkungsbeziehungen.

Methodik

Literaturrecherchen in den Datenbanken PubMed, EMBASE und der Cochrane Library mit Hilfe einer Kombination aus relevanten Schlüsselwörtern (in englischer Sprache) für den Zeitraum von 1960 bis April 2011 bildeten die Basis. Eine Handsuche umfasste die Kontrolle von Referenzlisten von Schlüsselpublikationen sowie von bestehenden Leitlinien zum Konsum von tierischer Milch und Milchprodukten.

Bei der Analyse der Studien lag der Fokus auf patientenrelevanten Endpunkten, wie gastrointestinalen Blutungen und Erkrankungen, Eisenmangelanämie, Dehydrierung, Adipositas, Osteoporose, Gedeihstörungen, Diabetes mellitus Typ 1 (DM Typ 1), Entwicklungsstand und atopischen Erkrankungen. Waren diese Endpunkte nicht verfügbar, wählten wir auch Surrogat-Endpunkte mit kausalem Zusammenhang zu

patientenrelevanten Endpunkten. Die gesundheitlichen Auswirkungen wurden bis ins Erwachsenenalter berücksichtigt.

Inkludiert wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Stichprobengröße von zumindest 40 Personen, sowie kontrollierte Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und andere kontrollierte Studien (z.B. Querschnittsstudien mit einem Vergleich von mind. 2 Expositionsgruppen) mit einer Stichprobengröße von mindestens 100 Personen.

Der Review von Abstracts und Volltexten sowie die Extraktion der Daten und die Bewertung der internen Validität erfolgte unabhängig von zwei BegutachterInnen. Fehlende Übereinstimmungen wurden durch Diskussion oder durch Beiziehen einer dritten Person geklärt. Die Beurteilung der Stärke der Evidenz basiert auf den Richtlinien der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality für Evidence-based Practice Center. Die Stärke der Evidenz lässt sich in hoch, moderat, niedrig und unzureichend einteilen.

Ergebnisse

Die systematische Literatursuche lieferte 3.938 Abstracts, von denen 280 für die Begutachtung als Volltexte ausgewählt wurden. Die qualitative Synthese inkludiert insgesamt 26 Artikel.

Insgesamt sind 8 Studien, die den Endpunkt Eisenmangel und Eisenmangelanämie an 1.670 Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 6-24 Monaten untersuchten, inkludiert. Weitere 3 Studien, durchgeführt an insgesamt 1.093 Kindern bis zum Alter von 1 Jahr, untersuchten den Einfluss von Kuhmilchkonsum auf das Risiko von gastrointestinalen Blutungen bei Kindern. Außerdem sind 8 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 2.767 Fällen und 10.326 Kontrollen inkludiert, die den Zusammenhang zwischen dem Konsum tierischer Milch und Milchprodukten und der Entstehung von DM Typ 1 analysierten. Daten von 100 Kindern bis zu einem Alter von 24 Monaten zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Konsum von Kuhmilch und dem Wachstum und der psychomotorischen Entwicklung der Kinder stammen aus 1 RCT. Weiters liefert 1 retrospektive Kohortenstudie mit rund 1.500 Kindern Daten zur Analyse des Zusammenhangs zwischen Wachstum und Konsum von Kuhmilch. Der Einfluss des Konsums von Kuhmilch bzw. anderen tierischen Milchprodukten auf die Entwicklung von Allergien und Ekzemen wurde in 3 prospektiven Kohortenstudien mit Daten von mehr als 6.300 Kindern untersucht.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz sind keine Aussagen über die gesundheitlichen Auswirkungen bei Kindern in Abhängigkeit von der Art der Zubereitung und der Art der Tiermilch möglich. Die identifizierten Studien untersuchten ausschließlich die Auswirkungen von Kuhmilch.

Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Gesundheitliche Auswirkungen des Konsums von tierischer Milch und Milchprodukten

Gesundheitliche Auswirkungen von Tiermilch	Gesundheitliche Auswirkungen von tierischen Milchprodukten	Relevanz des Alters	Dosiswirkungsbeziehungen
Eisenmangelanämie			
häufigeres Auftreten bei Kuhmilchkonsum im Vergleich zu Folgemilch (25-48% vs. 2-15%) zw. 6-18 Mo <i>(niedrige Evidenz)</i>	<i>(keine Evidenz)</i>	häufigeres Auftreten von Eisenmangelanämie bei Kuhmilchkonsum vor dem 6. Mo im Vergleich zu nach dem 6. Mo (5,5%-30% vs. 0%-19%) <i>(unzureichende Evidenz)</i>	Kein signifikanter Unterschied der Hb-Werte bei Kuhmilchkonsum < oder > 500 g/d <i>(unzureichende Evidenz)</i>
Gastrointestinale Blutungen			
kein Zusammenhang mit Kuhmilch <i>(niedrige Evidenz)</i>	<i>(keine Evidenz)</i>	Zw. 3,7-4,7 Mo bei Kuhmilchkonsum vs. Folgemilch/hitzebehandelte Kuhmilch mehr Kinder mit guaiac-pos. Stühlen (40% vs. 9%) und insgesamt häufigeres Auftreten von guaiac-pos. Stühlen (17% vs. 3%) Ab 4,7 Mo bis 6,5 Mo keine sign. Unterschiede <i>(niedrige Evidenz)</i>	<i>(keine Evidenz)</i>
DM Typ 1			
kein Zusammenhang mit Kuhmilch <i>(niedrige Evidenz)</i>	<i>(keine Evidenz)</i>	kein Zusammenhang mit tierischen Milchprodukten <i>(niedrige Evidenz)</i> kein Zusammenhang mit Kuhmilch <i>(unzureichende Evidenz)</i>	kein Zusammenhang <i>(unzureichende Evidenz)</i>
Wachstum			
kein Zusammenhang mit Kuhmilch <i>(niedrige Evidenz)</i>	<i>(keine Evidenz)</i>	<i>(keine Evidenz)</i>	höherer Milchkonsum ist mit höheren BMI-Perzentilen assoziiert <i>(unzureichende Evidenz)</i>
Entwicklung			
kein Zusammenhang mit Kuhmilch zw. 6-18 Mo <i>(niedrige Evidenz)</i>	<i>(keine Evidenz)</i>	<i>(keine Evidenz)</i>	<i>(keine Evidenz)</i>

Mo, Monat
DM TYP 1, Diabetes Mellitus Typ 1
zw., zwischen
vs., versus
BMI, Body-Mass-Index

Tabelle 1 (Fortsetzung): Gesundheitliche Auswirkungen des Konsums von tierischer Milch und Milchprodukten

Gesundheitliche Auswirkungen von Tiermilch	Gesundheitliche Auswirkungen von tierischen Milchprodukten	Relevanz des Alters	Dosiswirkungsbeziehungen
Allergien (Asthma, Ekzeme)			
(keine Evidenz)	(keine Evidenz)	<p>Erhöhtes Risiko für Auftreten von Ekzemen bei Einführung von Kuhmilch nach 6. Mo vs. vor dem 6. Mo (kontrollierter OR 1,7, 95%CI: 1,1-2,5) (niedrige Evidenz)</p> <p>kein Zusammenhang mit Ekzemen und tierischen Milchprodukten (niedrige Evidenz)</p>	<p>Bei täglichem vs. seltenem VM-Konsum geringeres Risiko für jemals (OR 0,54, 95% CI: 0,34-0,88) und kürzlich diagnostiziertes Asthma (OR 0,53, 95% CI: 0,30-0,92) (niedrige Evidenz)</p> <p>kein Zusammenhang zw. Konsumhäufigkeit an HFM und Asthma (niedrige Evidenz)</p> <p>kein Zusammenhang zw. Konsumhäufigkeit an VM und HFM und Giemen (niedrige Evidenz)</p> <p>kein Zusammenhang zw. Konsumhäufigkeit an Milchprodukten und Asthma (unzureichende Evidenz)</p> <p>Bei täglichem Milchproduktkonsum vs. ≤5 T/Wo signifikant geringere ORs für Giemen (OR 0,68, 95% CI: 0,54-0,86) (unzureichende Evidenz)</p>

Mo, Monat
 zw., zwischen
 VM, Vollmilch
 HFM, Halbfettmilch

Diskussion

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit konnte keine verlässliche Evidenz identifizieren, die nahe legt, dass der Konsum von Kuhmilch zu negativen Auswirkungen hinsichtlich DM Typ 1, gastrointestinalen Beschwerden und sonstigen Endpunkten (Wachstum, Entwicklung, Allergie) führt. Wenige Studien geben Hinweis darauf, dass frühkindlicher Kuhmilchkonsum im Zusammenhang mit Eisenmangelanämie steht. Interventionsstudien, die den Konsum von Kuhmilch mit eisenangereicherter Folgemilch vergleichen, zeigen, dass ein Kuhmilchkonsum zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat negative Auswirkungen auf den Eisenstatus und auf die Inzidenz von Eisenmangelanämie hat. Die Stärke der Evidenz dieser wenigen identifizierten Studien ist allerdings niedrig. Die Evidenz zur Beantwortung der Frage der konkreten Altersgrenze zur Einführung von Kuhmilch ist unzureichend. In Bezug auf tierische Milchprodukte legt die identifizierte Evidenz nahe, dass aus allergologischer Sicht und aus Sicht von DM Typ 1 der Konsum unbedenklich ist. Die Datenlage bezüglich Dosiswirkungsbeziehungen des Konsums von Kuhmilch bzw. tierischer Milchprodukte ist unzureichend.

Der Großteil der Studien dieser Übersichtsarbeit weist methodische Schwächen, wie Nicht-Berücksichtigung von Confoundern in den statistischen Analysen oder fehlende Intention-to-treat Analysen auf. Deswegen ist die Mehrzahl der Studien mit unklarem Biasrisiko bewertet. Das Fehlen von Studien mit niedrigem Biasrisiko und der Mangel an RCTs führte dazu, dass die Evidenz generell als niedrig bewertet wird. Anzumerken sind die praktischen und ethischen Schwierigkeiten Studien an Kindern durchzuführen.

Zukünftige Studien sollten genaue Angaben zur Menge der konsumierten Milch und Milchprodukte beinhalten und außerdem das Stillen und die zugefütterte Beikost in ihren Studiendesigns berücksichtigen: Je nach Art und Menge der verwendeten Lebensmittel können diese wesentlich zur Deckung des Eisenbedarfs beitragen. Des Weiteren sollten Beobachtungsstudien vermehrt Confounder berücksichtigen (genetische Prädispositionen bei der Untersuchung von DM Typ 1, sozioökonomischer Hintergrund). Dringender Bedarf besteht auch an neueren Untersuchungen, die der genauen Ätiologie eventueller kuhmilchbedingter gastrointestinaler Blutungen auf den Grund gehen und dabei auf genauere Nachweismethoden setzen.

Zukünftige Forschung sollte sich den offenen Fragestellungen mit der notwendigen Komplexität widmen, um daraus langfristig altersspezifische Schwellenwerte ableiten zu können.

2 Einleitung

2.1 Hintergrund

Das Gesundheitsförderungsprojekt „Richtig essen von Anfang an!“ wurde im Jahr 2008 vom Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) und dem Bundesministerium für Gesundheit ins Leben gerufen. Im Fokus des Projekts stehen Schwangere, Stillende und Kinder bis zum 3. Lebensjahr. Das Ziel des Projektes ist die Entwicklung und Umsetzung von zielgruppenspezifischen und lebensraumorientierten Maßnahmen.

Im Rahmen des Projekts wurden Beikostempfehlungen erarbeitet und mit ExpertInnen im Bereich Ernährung und Kindergesundheit abgestimmt. Ziel war die Schaffung wissenschaftlich fundierter und qualitätsgesicherter Inhalte zum Thema Beikost, um einen Grundstein zur Aktualisierung bestehender, zum Teil kontroverser Empfehlungen zu legen. Fragestellungen wie optimaler Zeitpunkt und Art der Einführung fester Nahrung, Gabe von Getränken, Vorbeugung von Allergien oder der Rolle verschiedener Lebensmittel z.B. von Fisch in der Beikost wurde nachgegangen. Derzeit enthalten die Österreichischen Beikostempfehlungen keine Empfehlungen zum Kuhmilchkonsum, da eine evidenzbasierte Risikobewertung von Kuhmilch im 1. Lebensjahr bislang fehlte.

Die bestehenden Empfehlungen verschiedenster Organisationen zum Konsum von tierischer Milch im Säuglings- und Kleinkindalter sind nicht konsistent. Es gibt sowohl Empfehlungen, die Kuhmilch als Getränk im Säuglingsalter befürworten¹, als auch Empfehlungen die davon abraten.²⁻⁷ Die meisten raten allerdings von einem Kuhmilchkonsum vor dem 1. Lebensjahr ab. Geringe Mengen an Kuhmilch als Zutat im Brei werden meist erlaubt, oft fehlen aber die genauen Mengenangaben. Von weiteren milchproduktartigen Mahlzeiten wird häufig abgeraten.^{2,4,6} Die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie erlaubt allerdings Joghurt für die Zubereitung von Beikost. Topfen gilt jedoch wegen des hohen Eiweißgehaltes für die Säuglingsernährung als weniger geeignet.⁷ Laut EU (Europäische Union) Blueprint können fermentierte Milchprodukte (z.B. Joghurt und Käse) ab dem Alter von 6 bis 9 Monaten in die Säuglingsernährung eingeführt werden.³

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) weist darauf hin, dass Kinder ab einem Alter von 6 Monaten eine Vielfalt an Lebensmitteln essen können, inklusive Kuhmilch, Eier, Erdnüsse, Fisch und Schalentiere.¹ In einer älteren Publikation wird der Konsum von frischer, unerhitzter Kuhmilch vor einem Alter von 12 Monaten nicht empfohlen, da Zusammenhänge zwischen Konsum von Rohmilch und fäkalem Blutverlust sowie Verringerung des Eisenstatus gezeigt wurden. Stattdessen sollten Milchprodukte z.B.

Käse, Joghurt und Milchpulver (gemischt mit anderen Nahrungsmittel z.B. in einem gekochten Brei) bevorzugt werden.⁸

Stillen ist die optimale ausschließliche Ernährung für Säuglinge während der ersten Lebensmonate. Beikost sollte um das 6. Lebensmonat je nach Entwicklungsgrad des Kindes, nicht jedoch vor Beginn des 5. Monats (17. Lebenswoche) bzw. erst nach Ende des 6. Monats (26. Lebenswoche) eingeführt werden. Ein Weiterstillen während und nach der Beikosteinführung bis ins zweite Lebensjahr und darüber hinaus (solange Mutter und Kind das wollen) wird empfohlen.^{9,10}

Stillen ist neben der Förderung der Entwicklung einer guten Mutter-Kind-Beziehung auch mit einer Reihe gesundheitlicher Vorteile sowohl für die Mutter als auch für den Säugling assoziiert. Meta-Analysen zeigen, dass sich Stillen unter anderem protektiv auf die Entwicklung von Infektionen wie beispielsweise gastrointestinale Infektionen oder Mittelohrentzündungen auswirkt. Ehemals gestillte Kinder sind zudem seltener adipös, entwickeln seltener Asthma, Giemen^{a11} und mögliche Ekzeme und erkranken statistisch seltener an bestimmten Krebserkrankungen sowie an Diabetes Mellitus Typ 1 (DM Typ 1) und 2.¹²⁻¹⁵ Vorteile für die Mutter sind unter anderem verringerte Blutungen nach der Geburt sowie die Unterstützung der Rückbildung der Gebärmutter nach der Geburt.¹⁶ Auch ein verringertes Risiko für Brustkrebs und Ovarialkarzinome wurde in Metaanalysen berichtet.^{13,14}

Im Zusammenhang mit dem Konsum von Kuhmilch während der ersten 3 Lebensjahre sind unter anderem Auswirkungen auf die Eisenversorgung¹⁷, den Gastrointestinaltrakt¹⁸, den DM Typ 1¹⁹ und die Gehirnentwicklung²⁰ beschrieben worden.

Der Hauptgrund für die Empfehlung, Kuhmilch nicht zu Beginn der Beikosteinführung zu geben, ist die Prävention einer Eisenmangelanämie, da Kuhmilch einen geringen Eisengehalt aufweist² und die Resorptionsrate außerdem nur etwa 10-30% beträgt.^{21-23,24} Die Eisenabsorption wird vor allem durch die Inhaltsstoffe Calcium und Casein der Kuhmilch gehemmt. Im Zusammenhang mit möglichen gastrointestinalen Blutungen wird die Entstehung einer Eisenmangelanämie diskutiert, die Auswirkungen im Sinne von Defiziten in der Entwicklung (kognitiv und im Verhalten) haben könnte.²²⁻²⁵

Es wird auch diskutiert, ob ein früher Konsum von tierischer Milch ein möglicher Risikofaktor in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen sein könnte. Berechnungen zufolge korreliert der Pro-Kopf-Kuhmilchkonsum stark mit dem Risiko für DM Typ 1, jedoch konnte dieser Zusammenhang durch epidemiologische Studien nicht eindeutig bestätigt werden.²⁶

^a Der Begriff „Giemen“ wird in der vorliegenden Arbeit als Kurzform von „pfeifendes, keuchendes Atemgeräusch“ als Übersetzung von „wheeze“ oder „wheezing“ verwendet. Ein pfeifendes Atemgeräusch ist ein Symptom von Asthma beziehungsweise obstruktiver Bronchitis bei Kindern unter 3 Jahren (Riedler 2008), muss aber nicht zwingend ein Hinweis auf Asthma oder obstruktive Bronchitis sein.

Der Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Erkrankungen und Kuhmilchkonsum bei Säuglingen und Kleinkindern wird in der Literatur noch kontrovers diskutiert. Die genaue Ätiologie ist noch unklar.²⁷

2.2 Zweck der Arbeit

Derzeit gibt es keine evidenzbasierten Empfehlungen für den Konsum tierischer Milch und Milchprodukte im Kleinkindalter und die bestehenden Empfehlungen widersprechen sich zum Teil. Aufgrund der widersprüchlichen Empfehlungen und der häufig fehlenden wissenschaftlichen Begründungen wurde beschlossen, eine systematische Übersichtsarbeit zum Thema „Gesundheitliche Aspekte von Tiermilchkonsum bis zum Ende des 3. Lebensjahres“ durchzuführen. Die Arbeit dient als Entscheidungsgrundlage für die Formulierung wissenschaftlich fundierter Empfehlungen für den Konsum von tierischer Milch und Milchprodukten im Kleinkindalter.

2.3 Aufgabenstellung und zentrale Fragestellungen

Diese systematische Übersichtsarbeit beschäftigt sich mit den gesundheitlichen Effekten von Tiermilchkonsum im Säuglings- und Kleinkindalter. Folgende zentrale Fragestellung wird dabei behandelt:

1. Was sind die gesundheitlichen Auswirkungen des Konsums von
 - a. tierischer Milch,
 - b. tierischen Milchprodukten, oder
 - c. Folgemilch^b

bei gesunden, termingeborenen Säuglingen^c zwischen der 17. Lebenswoche und dem 1. Lebensjahr bzw. bei gesunden Kleinkindern ab dem 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 3. Lebensjahr?

^b Das Nährstoffprofil von Folgemilch muss der Richtlinie 2006/141/EG der Kommission vom 22. Dezember 2006 über Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung entsprechen. Artikel 2 d) dieser Richtlinie definiert „Folgenahrung“ wie folgt: „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.“

^c Mit „gesund“ sind alle Kinder ohne diagnostizierte Erkrankung gemeint; „termingeboren“ bezeichnet alle Kinder, die ab der 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden.

Weiters werden folgende spezifische Fragestellungen dabei behandelt:

1. Gibt es eine kritische Lebensperiode, in welcher mit gesundheitlichen Auswirkungen zu rechnen ist, bzw. gibt es einen Alterszeitpunkt, ab welchem ein Konsum unbedenklich ist?
2. Gibt es dabei Unterschiede in Abhängigkeit von der Art der Tiermilch?
3. Gibt es dabei Unterschiede in Abhängigkeit von der Konzentration bzw. in Bezug auf Zubereitungsarten in unterschiedlichen Verdünnungen?
4. Gibt es Dosiswirkungsbeziehungen beim Konsum von tierischer Milch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch?
5. Gibt es einen Mengenbereich, der als sicher bezeichnet werden kann, insofern als bei längerem Verzehr dieser Menge keine gesundheitlichen Auswirkungen erwartbar sind?

2.4 Aufbau des Berichtes

Zunächst wird die verwendete Methode der systematischen Literatursuche, die Auswahl der relevanten Literatur, die Analyse der Literatur und die Bewertung der Evidenz beschrieben. Im Ergebnisteil wird die Evidenz zu den gesundheitlichen Auswirkungen von Tiermilch von tierischen Milchprodukten und von Folgemilch mit der Relevanz des Alters, der Art der Tiermilch und verschiedenen Zubereitungsarten beschrieben. Außerdem wird auf Dosiswirkungsbeziehungen eingegangen. Die Ergebnisse sind nach den untersuchten Endpunkten gegliedert dargestellt. Am Anfang jedes Ergebniskapitels werden Kernaussagen und eine umfassende Übersichtstabelle gezeigt. In der Diskussion wird zunächst eine Zusammenfassung der gefundenen Evidenz gemäß den Fragestellungen dieser Übersichtsarbeit dargestellt. Nach einer Diskussion der Qualität der Studien wird auf die Anwendbarkeit der Ergebnisse und auf Limitationen des Berichtes eingegangen. Zum Schluss werden Ausblick und Empfehlungen für zukünftige Forschung gemacht.

3 Methodik

3.1 Literatursuche

Für die Identifikation von relevanter Literatur zur Beantwortung der zentralen Fragestellungen dieser Übersichtsarbeit wurden folgende elektronische Literaturdatenbanken durchsucht: PubMed, EMBASE und die Cochrane Library. Die Suche wurde mit Hilfe einer Kombination aus relevanten Schlüsselwörtern (Keywords) und, wenn anwendbar, mit sogenannten MeSH (Medical Subject Headings)-Begriffen^d durchgeführt. Dabei wurden jeweils Schlüsselwörter oder MeSH-Begriffe zur Intervention und Kontrolle (Milch, Milchprodukte, Folgemilch, Muttermilch) sowie zu möglichen Endpunkten kombiniert. Die Suche wurde auf Humanstudien und Studien in englischer oder deutscher Sprache limitiert. Bei der ersten Suche im September 2010 wurde der Suchzeitraum zunächst auf die Jahre 1990 bis 2010 limitiert. Nach Erstselektion der Literatur und Sichtung der in den Publikationen verwendeten Literaturangaben (Referenzlisten) wurde der Suchzeitraum erweitert (siehe Kapitel 3.2). In einer erweiterten Suche im April 2011 wurden Studien ab 1960 berücksichtigt und ein Update der ursprünglichen Suche durchgeführt (bis einschließlich 8. April 2011). Die Suche wurde auf Englisch durchgeführt. Die genaue Suchstrategie ist im Anhang zu finden (Kapitel 7.1, Anhang A).

Die systematische Suche in Datenbanken wurde um eine umfassende Handsuche ergänzt. Dabei wurden die Referenzlisten von relevanten Primär- und Sekundärstudien kontrolliert. Die passenden Titel wurden dem Selektionsprozess zugeführt. Für die Handsuche nahmen wir eine semi-automatische Methode in Anspruch, die auf die ScopusTM-Datenbank zurückgreift.²⁸ Zusätzlich wurden die Referenzlisten von schon bestehenden Leitlinien zum Konsum von Milch oder Milchprodukten durchsucht.

Alle Literaturstellen wurden in eine elektronische Datenbank importiert (EndNote X.4) und mit diesem Programm verwaltet.

3.2 Studienauswahl

Die Literaturselektion erfolgte in zwei aufeinanderfolgenden Schritten (Erst- und Zweitselektion) und wurde jeweils durch zwei ProjektmitarbeiterInnen unabhängig voneinander durchgeführt.²⁹ Bei der Erstselektion wurden alle Abstracts (bzw. die Titel,

^d MeSH bezeichnet Begriffe, die eine Wörtersammlung beinhalten. In PubMed werden die MeSH-Begriffe für die Indexierung von Artikeln verwendet und dementsprechend kann nach Artikeln auch mit den MeSH-Begriffen gesucht werden.

wenn kein Abstract vorhanden war) auf Basis der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (siehe Kapitel 3.2.1). Wenn sich beide BegutachterInnen einig waren, dass die Studie nicht den Auswahlkriterien entsprach, wurde sie ausgeschlossen. Bei Unsicherheiten über den Ein- oder Ausschluss eines Abstracts wurde das Abstract eingeschlossen und der Zweitselektion zugeführt.

Für die Zweitselektion wurden die Volltexte der potentiell relevanten Publikationen bestellt. Studien, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden in diesem Schritt nur dann ausgeschlossen, wenn zwei BegutachterInnen der gleichen Meinung waren. Bei Uneinigkeiten wurde eine dritte Person herangezogen. Für jede ausgeschlossene Studie wurde der Ausschlussgrund notiert (eine Übersicht dazu siehe Kapitel 7.2, Anhang B).

Für die Auswahl der Studien entwickelte das Forschungsteam unter Bezugnahme von Studiendesign, Stichprobengröße, Intervention und der spezifischen Endpunkte dementsprechende Kriterien, die von den Studien erfüllt werden mussten, um in diese Übersichtsarbeit eingeschlossen zu werden. Im Folgenden werden die Einschlusskriterien erläutert.

3.2.1 Einschlusskriterien

Population

Gesunde, termingeborene Säuglinge zwischen der 17. Lebenswoche und dem 1. Lebensjahr bzw. gesunde Kleinkinder ab dem 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 3. Lebensjahr aus Ländern mit einer Bevölkerung, die mit der europäischen vergleichbar ist.

Intervention

Bei Säuglingen zwischen der 17. Lebenswoche und dem 1. Lebensjahr: pasteurisierte, tierische Milch^e (z.B. Kuhmilch, Ziegen-, Schafs-, Stutenmilch), tierische Milchprodukte (z.B. Käse, Joghurt, Buttermilch, Molke) oder Folgemilch mit einem Nährstoffprofil, das der EG-Richtlinie^f entspricht (siehe Tabelle 2). Studien, die ausschließlich die Aufnahme von Säuglingsanfangsnahrung untersuchten, wurden ausgeschlossen.

^e Als unverdünnte Milch oder in unterschiedlichen Verdünnungen in altersentsprechenden Zubereitungsformen (z.B. Milchbrei).

^f RICHTLINIE 2006/141/EG DER KOMMISSION vom 22. Dezember 2006 über Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung und zur Änderung der Richtlinie 1999/21/EG

Tabelle 2: Nährstoffprofile von Milchfertigahrungen

	EG Richtlinie	
	Säuglingsanfangs- nahrung	Folgemilch
Energie [kcal/100 ml]	60 – 70	60 – 70
Protein [g/100 kcal]	1,8 – 3	1,8 – 3,5
Kohlenhydrate [g/100 kcal]	9 – 14	9 – 14
Fett [g/100 kcal]	4,4 – 6	4 – 6
Eisen [mg/100 kcal]	0,3 – 1,3	0,6 – 2

Anmerkung: Auszug der EG-Richtlinie 2006/141/EG ³⁰
kcal, Kilokalorien

Bei Kleinkindern ab dem 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 3. Lebensjahr: pasteurisierte, tierische Milch (z.B. Kuhmilch, Ziegen-, Schafs-, Stutenmilch) oder tierische Milchprodukte (z.B. Käse, Joghurt, Buttermilch, Molke).

Bei der erweiterten Suche nach älteren Studien (Studien zwischen 1960 und 1990) wurde Folgemilch als Intervention nicht eingeschlossen, weil die Zusammensetzung nicht mit der heutigen übereinstimmt.

Kontrolle

Bei Säuglingen zwischen der 17. Lebenswoche und dem 1. Lebensjahr: Muttermilch bzw. Säuglingsanfangsnahrung.[§]

Bei Kleinkindern ab dem 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 3. Lebensjahr: Folgemilch oder Kindermilch.

Endpunkte und Studiendesign

In Tabelle 3 findet sich eine Auflistung an spezifischen Endpunkten, die als Anhaltspunkte für die Durchsicht der gefundenen Literatur diene. Die endgültige Auswahl der gefundenen Endpunkte findet sich im Ergebnisteil. Tabelle 3 zeigt außerdem eine Zusammenfassung der Einschlusskriterien in Bezug auf das Studiendesign und die Angaben in der Studie.

Obwohl gut durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien („randomized controlled trials“ – RCTs) im Allgemeinen die beste Aussagekraft (Evidenz) für die Bewertung einer Intervention liefern, mussten für die vorliegende Übersichtsarbeit alle kontrollierten Studien in Betracht gezogen werden. RCTs, in denen Mütter und deren Kinder zum Stillen bzw. zum Konsum von Tiermilch randomisiert werden sind nach dem derzeitigen Wissensstand ethisch schwer vertretbar und werden daher nicht durchgeführt. Es ist jedoch möglich, Gruppen zu vergleichen, die freiwillig eine bestimmte Ernährungsform für ihr Kind gewählt haben. Weiters ist denkbar, dass nach einer Periode des ausschließlichen Stillens StudienteilnehmerInnen in verschiedene

[§] Bei vielen Studien wurde nicht zwischen Muttermilch und Säuglingsnahrung unterschieden.

Gruppen randomisiert werden (Tiermilch oder Säuglingsanfangsnahrung bzw. Folgemilch oder Kindermilch). Randomisierte bzw. quasi-randomisierte kontrollierte Studien wurden eingeschlossen wenn die Stichprobengröße mindestens 40 Personen umfasste. Kontrollierte prospektive und retrospektive Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und andere kontrollierte Studien (z.B. Querschnittsstudien mit einem Vergleich von mind. 2 Expositionsgruppen) mit einer Stichprobengröße von mindestens 100 Personen wurden ebenfalls inkludiert.

Tabelle 3: Mögliche Endpunkte und Einschlusskriterien

Spezifische Endpunkte	Einschlussmerkmale der Studien
<p>Alle patientenrelevanten Endpunkte: Intestinale Blutungen; Eisenmangelanämie; Dehydrierung; Adipositas; Osteoporose; Gedeihstörungen; Typ 1 Diabetes; Gastrointestinale Erkrankungen; Atopische Erkrankungen;</p> <p>Wenn keine relevanten Endpunkte verfügbar: Surrogat-Endpunkte mit kausalem Zusammenhang zu patientenrelevanten Endpunkten: Eisenstatus; Nierenfunktion; Bone Mineral Content; Anthropometrische Messungen; Neurologische Entwicklung</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität Entwicklungsstand (Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen)</p>	<p>Studiendesign: Alle kontrollierten Studien</p> <p>Stichprobengröße:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $n \geq 40$ für RCTs (randomisierte kontrollierte Studien) • $n \geq 100$ für Kohortenstudien • $n \geq 100$ für Fall-Kontroll-Studien <p>Zusätzliche Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Einmalgaben von Tiermilch oder tierischen Milchprodukten • Mengenangaben der Tiermilch und der tierischen Milchprodukte bzw. Nährstoffprofile der Folgemilch sowie der Vergleichssubstanz • publiziert in englischer oder deutscher Sprache

3.3 Datenextraktion

Für die Datenextraktion wurde ein standardisiertes Formular entwickelt, das in einer Pilotphase getestet und überarbeitet wurde. Alle Personen, die Daten extrahierten, nahmen an einer Schulung teil, um eine konsistente Beschreibung aller Studien sicherzustellen. Die Angaben eines Begutachters/einer Begutachterin zur Datenextraktion sowie zur Beurteilung der internen Validität (Qualität der Studien) wurden von einer weiteren Person kontrolliert. Unterschiedliche Beurteilungen und Diskrepanzen bei der Datenextraktion wurden mittels Diskussion und Konsens zwischen den zwei BegutachterInnen der Studie oder über die Beiziehung einer dritten, unabhängigen Person gelöst.

Für jede inkludierte Studie galt es folgende Charakteristika und Inhalte der Studien zu beschreiben: Beurteilung der internen Validität, detaillierte Informationen zur Studie

(Autor, Jahr, Land/Setting der Studie, Finanzierung), Forschungsziel und Hypothese, Dauer der Studie bzw. Beobachtungszeitraum, Studiendesign und Stichprobengröße, Ein- und Ausschlusskriterien, Beschreibung der Messung der Zielparameter und der Intervention, Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich Alter, Geschlecht, ethnischem Hintergrund und Stichprobengrößen der Gruppen und die Resultate der Studie.

Das Forschungsteam kontaktierte AutorInnen insbesondere zur Klärung der Frage, ob es sich bei der beschriebenen Intervention um Säuglingsanfangsnahrung oder um Folgemilch handelte.

3.4 Beurteilung der Qualität der Studien

Analog zur Vorgehensweise bei der Datenextraktion lagen auch für die Beurteilung der Qualität (interne Validität) der inkludierten Studien je nach Studientyp (Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie, RCT, systematische Übersichtsarbeit) standardisierte Beurteilungsformulare vor. Die Instrumente zur Beurteilung von RCTs und systematischen Reviews basieren auf Vorschlägen und Ansätzen zur Beurteilung des Bias Risikos, die von der Cochrane Collaboration³¹ und dem Centre for Reviews and Dissemination der University of York³² entwickelt wurden. Die Beurteilung der Beobachtungsstudien orientiert sich an Merkmalen, die von Deeks et al. als wesentlich beschrieben wurden.³³ Die Beurteilung der einzelnen Kriterien wurde von zwei BegutachterInnen unabhängig voneinander durchgeführt und resultiert in einer zusammenfassenden Bewertung der internen Validität der Studie in den Kategorien niedriges, unklares und hohes Biasrisiko. Unstimmigkeiten in der Beurteilung lösten die BegutachterInnen via Diskussion und Konsens oder über die Konsultation eines/einer erfahrenen Studienleiters/Studienleiterin.

Die Qualitätsbeurteilung von RCTs umfasste unter anderem folgende Aspekte: Beurteilung der Randomisierung, Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen und allgemeine und gruppenspezifische Drop-Out-Raten, sowie der Einsatz von Intention-to-treat-Analysen (ITT-Analysen). Für die Beurteilung der Qualität von Beobachtungsstudien wurden unter anderem die Art der Auswahl der Studienpopulation, die Adjustierung für Confounder, die Arten der Ergebnismessung, die Vergleichbarkeit der prognostischen Faktoren und allgemeine und gruppenspezifische Drop-Out-Raten bewertet (Details siehe Kapitel 7.4, Anhang D).

Je nach Ausmaß der Limitationen einer Studie (siehe einzelne Aspekte oben) wird die Qualität der Studie herabgestuft und demnach das Biasrisiko mit „unklar“ oder bei einem großen Maß an Unzulänglichkeiten mit „hoch“ bewertet.

Wird eine Studie mit einem niedrigen Biasrisiko bewertet, liefert die Studie valide Ergebnisse. Eine Studie mit dem Urteil „unklares Biasrisiko“ wird als anfällig für systematische Verzerrungen bezeichnet. Diese sind jedoch nicht so weitreichend, dass

sie die Schlussfolgerungen der Studie in Frage stellen. Studien mit einem hohen Biasrisiko werden aufgrund der systematischen Verzerrung der Studienergebnisse von der Beurteilung und Analyse der Evidenz ausgeschlossen. Eine Tabelle, die mit „hohem Biasrisiko“ bewerteten Studien, findet sich im Anhang (Kapitel 7.3, Anhang C).

Beurteilungen des Biasrisikos können nur innerhalb derselben Studienart verglichen werden. In anderen Worten, eine Fall-Kontroll-Studie mit niedrigem Biasrisiko entspricht nicht einem RCT mit niedrigem Biasrisiko.

Weiterführende Informationen zu dem Aspekt der Qualitätsbeurteilung von Studien finden sich im Methodenhandbuch für Health Technology Assessment der Gesundheit Österreich GmbH.²⁹

3.5 Beurteilung der Stärke der Evidenz

Die Beurteilung der Stärke der Evidenz basiert auf den Richtlinien des Evidence-based Practice Centers der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality.³⁴ Die Stärke der Evidenz wurde getrennt für die wesentlichen Endpunkte und für Zufuhr von Tiermilch, Milchprodukte, Folgemilch, Alter der Einführung von Tiermilch und die Dosisvergleiche von Tiermilch bewertet. Folgende vier Bereiche wurden für die Bewertung der Stärke der Evidenz berücksichtigt: Biasrisiko, Konsistenz der Ergebnisse, Direktheit und Präzision der Ergebnisse. Die Bewertung des Biasrisiko beinhaltet eine Einschätzung des Studiendesigns und der aggregierten Qualität der einzelnen Studien.³⁴ Wenn Studien mit guter Qualität vorhanden waren, wurde die Evidenz mit einem geringen Biasrisiko eingeschätzt. Die Evidenz wurde als konsistent bewertet, wenn die Effektstärken über die einzelnen Studien hinweg ähnlich und in die gleiche Richtung waren. Wenn die Evidenz die Intervention unmittelbar mit einem Gesundheitsendpunkt in Verbindung gebracht hat und die Studienergebnisse auf die Population übertragbar sind, dann wurde sie als direkt eingeordnet.²⁹ Die Evidenz wurde als präzise beurteilt, wenn die Studienergebnisse einen geringen Grad an Unsicherheit aufwiesen.

Für die gesammelte Beurteilung der Stärke der Evidenz nach dem GRADE System³⁵ werden vier Stufen in Anspruch genommen:

Hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den beobachteten Effekt verändert.

Moderat: Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Effekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Effekt.

Niedrig: Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Effekt.

Unzureichend: Es ist keine Evidenz vorhanden oder der beobachtete Effekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet und lässt keine Schlussfolgerungen zu.

3.6 Synthese der Daten

Meta-Analysen konnten mit dem vorhandenen Datenmaterial nicht durchgeführt werden, zu wenige vergleichbare Studien für die jeweiligen Endpunkte und Interventionen standen zur Verfügung. Demgemäß wurde die vorhandene Evidenz deskriptiv zusammengefasst. Dabei wurde darauf geachtet, dass alle Studien, die die gleiche Fragestellung beantworten gemeinsam dargestellt werden. In der Darstellung werden neben Informationen zu Studiengröße, Studiendauer und interner Validität auch Effektmaße, die Konsistenz der Resultate der verschiedenen Studien und Faktoren, die die externe Validität einschränken können, erläutert. Wenn viele Studien vorhanden waren, wurde der Fokus auf die Studie mit der höchsten Aussagekraft gelegt und genauer beschrieben.

3.7 Begutachtungsverfahren (Peer-Reviewprozess)

Das Studienprotokoll wurde auf der Homepage des Projektes „Richtig essen von Anfang an!“ zur allgemeinen Konsultation veröffentlicht (18.11.2010 bis 30.11.2010, www.richtigessenvonangangan.at). Es sind insgesamt fünf Stellungnahmen eingelangt. Anmerkungen wurden aufgenommen und gegebenenfalls Änderungen des Studienprotokolls durchgeführt.

Dieser Bericht wurde sowohl einem internen als auch einem externen Review unterzogen. Bei der internen Begutachtung wurde der Bericht von MitarbeiterInnen der AGES und der DUK (Donau-Universität Krems) auf Vollständigkeit, Plausibilität und Einhaltung formaler Vorgaben überprüft. Der vorläufige Endbericht wurde von folgenden ExpertInnen begutachtet und Anmerkungen wurden in den Bericht eingearbeitet:

Univ.Doz. DI Dr. Klemens Fuchs, Bereichsleiter Daten, Statistik, Risikobewertung - Zentrum Ernährung & Prävention, AGES;

Mag.^a Bettina Maringer, Gesundheitswissenschaftlerin und Diätologin, Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Wien;

Dr.ⁱⁿ Beate Pietschnig, IBCLC^h, Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde, MA 15 Wien, Vorsitzende der österreichischen Stillkommission bis 2010;

^h IBCLC steht für „International Board Certified Lactation Consultant“ – Still- und Laktationsberater/in

Univ.Prof. Dr. Kurt Widhalm, Leiter der Forschungs Core Unit „Ernährungsmedizin mit Schwerpunkt Fettstoffwechselstörungen und Adipositas“ der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien; und

Prim. Univ.Prof. Dr. Karl Zwiauer, Leiter der Kinder- und Jugendambulanz des Landeskrankenhaus St. Pölten.

4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden zunächst die gesammelten Ergebnisse der Literatursuche dargestellt. Danach werden die wissenschaftlichen Fragestellungen in vier Kapiteln, die sich jeweils mit den wichtigsten gesundheitlichen Endpunkten beschäftigen, erörtert. Innerhalb jedes Kapitels wird zunächst eine Einleitung in die Thematik gegeben und dann die Kernaussagen und eine Übersichtstabelle zur vorliegenden Evidenz gezeigt. Danach werden die Fragestellungen detailliert beantwortet: die gesundheitlichen Auswirkungen bezüglich tierischer Milch, tierischen Milchprodukten und Folgemilch getrennt. Zusätzlich werden die Dosiswirkungsbeziehungen und Fragen betreffend der Wichtigkeit des Alters bei der Einführung von Milch und Milchprodukten bzw. Folgemilch und eventuelle Unterschiede in Abhängigkeit von der Art der Tiermilch erläutert.

4.1 Ergebnisse der Suche

Insgesamt konnten, nach Löschen von Duplikaten, 3.938 Abstracts durch Recherche in Datenbanken und durch eine Handsuche von Referenzlisten identifiziert werden. Nach der Begutachtung der Abstracts und der Volltext-Artikel wurden insgesamt 26 Artikel in der qualitativen Synthese inkludiert (siehe Abbildung 1).

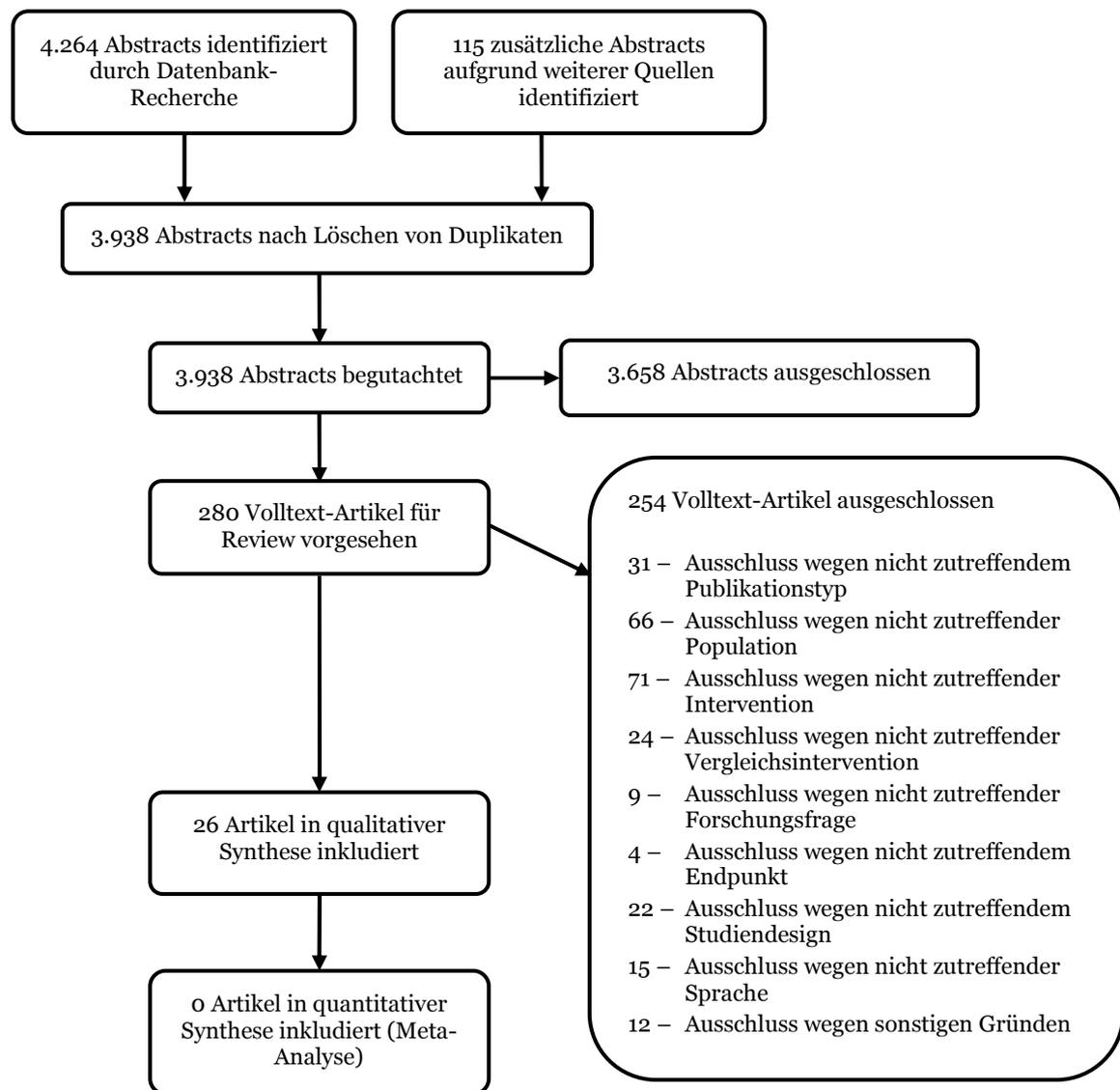


Abbildung 1: Flow-Diagramm der Literatursuche

4.2 Eisenstatus und Eisenmangelanämie

Bei Anämie (Blutarmut) handelt es sich um einen angeborenen oder erworbenen Mangel an Erythrozyten oder um eine Störung der Erythrozyten.³⁶ Die weltweit häufigste Ursache für Anämie ist der nutritive Eisenmangel, weitere Ursachen können Infektionen, angeborene Erkrankungen der Bildung der roten Blutkörperchen, Stoffwechselerkrankungen und Blutverluste darstellen. Es wird zu wenig Sauerstoff aus der Lunge ins Gewebe transportiert, so dass die Symptome der Anämie (Müdigkeit, Atemnot, bei Kindern auch Gedeih- und Entwicklungsstörungen) daraus resultieren.²³

Eisenmangelanämie ist sowohl in industrialisierten als auch in Entwicklungsländern der am häufigsten vorkommende Mangelzustand. Nach Definition der WHO liegt Eisenmangelanämie bei Kindern im Alter bis 5 Jahren vor, wenn Hämoglobin (Hb) unter den Schwellenwert von <110 g/l fällt.³⁷ Dieser Schwellenwert basiert auf Studien von Kindern und wird aufgrund unzureichender Datenlage auch für Säuglinge und Kleinkinder angewandt. In manchen Studien wird der Schwellenwert auch mit <100 g/l Hb angegeben, da <110 g/l als ein zu konservativer Schwellenwert betrachtet wird.²² Bei Kindern zwischen dem 6. und dem 12. Lebensjahr gilt ein Hb-Schwellenwert von <115 g/l als Marker für Eisenmangelanämie.³⁷ Der Schwellenwert von <110 g/l ist auch der in den inkludierten Studien am häufigsten verwendete Grenzwert zur Identifikation von Eisenmangelanämie (siehe Tabelle 5). Klinisch wird zwischen Eisenmangel und Eisenmangelanämie unterschieden.

Zur Feststellung von Eisenmangel und Eisenmangelanämie können daher folgende Blutparameter, am besten in Kombination, herangezogen werden: Serum-Ferritin ist der spezifischste biochemische Test, da niedrige Serum Ferritin-Werte leere Eisenspeicher aufzeigen.²² Als Grenzwert wird meist 12 µg/l bei Kindern unter 5 Jahren angesehen, wobei dieser Wert nur in Abwesenheit von Infektionen valide ist.³⁶ Junge Säuglinge haben in den ersten 4 Monaten sehr hohe Ferritinwerte. Weitere Kennwerte zur Identifikation eines Eisenmangels sind Transferrin, S-Transferrin-Sättigung, freie Transferrinrezeptoren und als Kennzeichen einer manifesten Eisenmangelanämie das niedrige Hb und das niedrige mittlere korpuskuläre Volumen (MCV).^{22,38} In den Ergebnissen beziehen wir uns auf das Hb als Parameter zur Klassifizierung einer Eisenmangelanämie, da dies der einzige Parameter ist, der in allen Studien vorkommt, wodurch ein Vergleich der Ergebnisse möglich ist.

Eisenmangelanämie ist in unserer Übersichtsarbeit als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Eisenmangel wird als Surrogatparameter mit kausalem Zusammenhang zum patientenrelevanten Endpunkt definiert und findet dann Berücksichtigung, wenn keine Informationen zum Parameter Eisenmangelanämie vorliegen.

Eisen ist Grundbaustein der Blutbildung und damit der Sauerstoffversorgung, die für die Entwicklung des Gehirns unabdingbar ist.³⁹ Ein Review zur Evidenz über den Zusammenhang zwischen Eisenmangelanämie und Defiziten in der kognitiven Leistung

und dem Verhalten im Lauf der Entwicklung, konnte zwar Zusammenhänge feststellen, von einem kausalen Zusammenhang kann aber aufgrund noch fehlender Evidenz nicht ausgegangen werden.²⁵

Bei gesunden Neugeborenen sind die Eisenspeicher gut gefüllt, werden aber in den ersten 6 Monaten für Blut- und Muskelbildung aufgebraucht. Von Geburt bis zum 4. Lebensmonat besteht ein Eisenbedarf von 0,5 mg/Tag. Danach – bis zum 7. Lebensjahr – beträgt der Eisenbedarf, der über die Nahrung gedeckt werden muss, 8 mg/Tag.^{23,40}

In die Empfehlungen zum Milchkonsum werden häufig der durchschnittliche Gehalt von Eisen in und die Bioverfügbarkeit von Eisen aus Kuhmilch, Muttermilch und Säuglings- und Kindermilchnahrungen einbezogen. Kuhmilch hat einen durchschnittlichen Eisengehalt von 0,5 mg/l, die Resorptionsrate liegt bei ca. 10-30%.²¹⁻²⁴ Vor allem Calcium, Phytate und Polyphenole hemmen die Resorption von Nicht-Häm Eisen, während Vitamin C zu den resorptionsfördernden Substanzen zählt.²³ Der durchschnittliche Eisengehalt von Muttermilch liegt zwar niedriger als bei Kuhmilch - zwischen 0,2-0,4 mg/l -, die Resorptionsrate ist mit etwa 70% deutlich höher als bei Kuhmilch.^{21,22} Ab dem 6. Lebensmonat reicht Muttermilch alleine nicht mehr aus, um den erhöhten Eisenbedarf des rasch wachsenden Säuglings für Blutbildung und Muskelaufbau zu decken. Bei Muttermilchersatzprodukten beträgt die Resorptionsrate ca. 10% (Eisengehalte siehe Tabelle 2, Kapitel 3.2.1).²¹ Laut EG-Richtlinie 2006/141/EG muss Säuglingsanfangsnahrung und Folgemilch mit einer bestimmten Menge Eisen angereichert werden. Der minimale Eisengehalt von Säuglingsanfangsnahrung muss zwischen mindestens 0,3 und maximal 1,3 mg/100 kcal liegen, bei Folgemilch zwischen mindestens 0,6 und maximal 2 mg/100 kcal.³⁰

4.2.1 Eisenmangelanämie: Key points

- Ein RCT, 2 von 3 kontrollierten Interventionsstudien und 1 prospektive Kohortenstudie mit Daten von mehr als 1.100 Kindern belegen ein erhöhtes Risiko für Eisenmangelanämie bei Kindern, die im Alter zwischen 6 und 18 Monaten Kuhmilch im Vergleich zu Folgemilch konsumierten. Die Anteile der Kinder mit Eisenmangelanämie liegen zum Ende der Studie bei 25-48% vs. 2-15%. Bei drei dieser fünf Studien wird explizit darauf hingewiesen, dass eisenangereicherte Folgemilch verwendet wurde. Nur der RCT berichtet die Mengen der konsumierten Milch, nämlich jeweils ca. 600 ml/Tag in der Kuhmilch- und Folgemilchgruppe. Vorrangig wurden Säuglinge und Kleinkinder aus sozial benachteiligten Schichten untersucht. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Zwei Kohortenstudien mit Daten von mehr als 350 Kindern weisen ebenfalls auf ein erhöhtes Risiko für Säuglinge zur Entwicklung von Eisenmangelzuständen und Eisenmangelanämie hin, wenn Kuhmilch vor dem 6. Monat konsumiert wurde. Es wurden ebenfalls vorrangig TeilnehmerInnen aus sozial benachteiligten Schichten untersucht. Die Stärke der Evidenz ist unzureichend.

-
- Bezüglich Dosiswirkungsbeziehungen ist die Evidenz unzureichend, um klare Aussagen treffen zu können.
 - Es konnte keine Evidenz über die Auswirkung von anderen Milchprodukten auf die Entstehung von Eisenmangelanämie gefunden werden.

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse für den Endpunkt Eisenmangelanämie und die Stärke der Evidenz zusammen.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: Eisenmangelanämie

Anzahl der Studien, Studiendesign	Stichprobengröße	Biasrisiko	Konsistenz	Direktheit	Präzision	Zusammenfassung der Ergebnisse	Stärke der Evidenz
Kuhmilch							
1 RCT, 3 kontrollierte Interventionsstudien, 1 kontrollierte prospektive Kohortenstudie	1.164	unklar ^a	ja	nein ^b	ja	Dauer des Kuhmilchkonsums (4-12 Mo) steht in Zusammenhang mit häufigerer Eisenmangelanämie bei Kindern im Alter von 6-18 Mo verglichen mit Folgemilch. 1 kontrollierte Interventionsstudie belegt keinen Zusammenhang	niedrig
andere tierische Milchprodukte							
<i>keine Evidenz</i>							
Folgemilch^c							
1 RCT, 1 kontrollierte Interventionsstudie, 1 kontrollierte prospektive Kohortenstudie	891	unklar ^a	ja	nein ^b	ja	Dauer des Konsums von Folgemilch (4-12 Mo) steht seltener im Zusammenhang mit der Entstehung von Eisenmangelanämie im Vergleich zu Kuhmilch bei Kindern im Alter von 6-18 Mo	niedrig
Alterseffekte							
2 kontrollierte retrospektive Kohortenstudien	368	unklar ^a	ja	nein ^b	ja	Kuhmilchkonsum vor dem 6. Mo führt häufiger zu Eisenmangelanämie und Eisenmangelzuständen als späterer Konsum	unzureichend
Dosiswirkungsbeziehungen							
1 kontrollierte Kohortenstudie	138	unklar ^a	N/A	ja	ja	Eine Kohortenstudie zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Menge der aufgenommenen Kuhmilch und einzelnen Eisenstatusparametern (jedoch nicht Hb)	unzureichend

N/A, nicht anwendbar; Mo, Monate; Hb, Hämoglobin; RCT, randomisierte kontrollierte Studie

^a Kohortenstudien: meist keine Beschreibung der prognostischen Faktoren und keine Berücksichtigung von Confoundern in der statistischen Analyse; Kontrollierte Interventionsstudien: keine Intention-to-treat Analysen trotz Drop-Out

^b Direktheit nicht gegeben, weil ein hoher Anteil der untersuchten TeilnehmerInnen aus sozial benachteiligten Gruppen stammt.

^c Die bei Daly et al. (1996)⁴¹ und bei Gill et al. (1997)⁴² angegebenen Nährstoffprofile der Folgemilch entsprechen hinsichtlich Energie [kcal/100ml], Protein [g/100 kcal] und Eisen [mg/100 kcal] den Vorgaben der EG Richtlinie. Zu Kohlenhydrate [g/100 kcal] und Fett [g/100 kcal] fehlen bei Daly et al. Angaben und entsprechen bei Gill et al. nicht den Angaben. Die Studie von Capozzi et al.²¹ wurde in Italien in den Jahren 2000-2005 durchgeführt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Folgemilch der EG-Richtlinie entspricht. Die Studien von Tunnessen und Oski (1987)⁴³ und Fomon et al. (1981)⁴⁴ wurden für die Bewertung der Folgemilch nicht herangezogen.

4.2.2 Auswirkungen des Konsums von Tiermilch auf Eisenstatus und Eisenmangelanämie

Zur Beantwortung der Fragestellung nach den Auswirkungen des Konsums tierischer Milch und Milchprodukte auf Eisenmangelanämie identifizierten wir 4 als mit unklarem Biasrisiko bewertete kontrollierte Interventionsstudien⁴¹⁻⁴⁴ und 3 kontrollierte Beobachtungsstudien, die auch alle mit unklarem Biasrisiko bewertet wurden.^{21,45,46} Studiencharakteristika, Ergebnisse und Biasrisiken werden in Tabelle 5 zusammengefasst. Bei den identifizierten Studien handelt es sich ausschließlich um Studien zum Konsum von Kuhmilch mit Daten von 1.532 Kindern. Bei 3 dieser Studien wurde explizit erwähnt, dass eisenangereicherte Folgemilch verwendet wurde.⁴¹⁻⁴³ Bei der Studie von Capozzi et al.²¹ kann aufgrund des Zeitpunkts der Durchführung der Studie davon ausgegangen werden, dass es sich um eisenangereicherte Folgemilch handelt. Bei der Studie von Fomon et al.⁴⁴ kann keine Aussage über die Zusammensetzung der Folgemilch getroffen werden. Zumindest 4 Studien wurden von Firmen finanziell oder in Form von Produktgaben unterstützt, die selbst Hersteller von Babynahrung sind.^{41-43,45}

Bei nur einer der 4 kontrollierten Interventionsstudien wurde eine korrekt durchgeführte Randomisierung der Kinder vorgenommen.⁴¹ Bei einer weiteren Studie erfolgte ausschließlich eine zufällige Zuteilung auf die Gruppen eisenangereicherte vs. nicht eisenangereicherte Folgemilch.⁴² Bei 3 kontrollierten Interventionsstudien entschieden die Eltern der teilnehmenden Kinder, ob sie ihren Kindern Kuhmilch verabreichen werden oder nicht.⁴²⁻⁴⁴

Die inkludierten kontrollierten Interventionsstudien umfassten einen Beobachtungszeitraum zwischen 4 und 12 Monaten bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 6 und 24 Monaten.⁴¹⁻⁴⁴

In 3 von 4 kontrollierten Interventionsstudien wiesen die Kinder, die Kuhmilch über einen längeren Zeitraum konsumierten, signifikant häufiger Eisenmangelanämie auf als jene, die Folgemilch bzw. eisenangereicherte Folgemilch konsumierten.⁴¹⁻⁴³ Der einzige RCT war die Studie von Daly et al.⁴¹ In dieser Studie wurden insgesamt 100 Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 6 Monaten, die bereits vor dem 6. Lebensmonat pasteurisierte Kuhmilch erhielten, entweder der Kuhmilch- oder der Folgemilchgruppe zufällig zugeordnet. Die beiden Gruppen erhielten zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat entweder Kuhmilch oder Folgemilch. Danach erhielten beide Gruppen bis zu einem Alter von 24 Monaten wieder Kuhmilch. Im Alter von 12 Monaten betrug die konsumierte Milchmenge ca. 600 ml/Tag, sowohl in der Kuhmilch- als auch in der Folgemilchgruppe. Im Alter von 18 Monaten konsumierten die Kinder in der Kuhmilchgruppe ca. 580 ml Kuhmilch pro Tag und die Kinder in der Folgemilchgruppe ca. 380 ml Folgemilch pro Tag und zusätzlich durchschnittlich 160 ml Kuhmilch, die in Breien oder in Getränken verwendet wurde. Im Alter von 18 Monaten war der Anteil der Kinder mit Eisenmangelanämie (Hb < 110 g/l) in der Gruppe der Kinder, die Folgemilch konsumierten signifikant niedriger verglichen mit

der Gruppe der Kinder, die Kuhmilch konsumierten (2% vs. 33%, $p < 0,0001$). Auch das durchschnittliche mittlere korpuskuläre Volumen lag in der Folgemilchgruppe signifikant seltener unter dem Grenzwert von < 70 fl verglichen mit der Gruppe der Kinder, die Kuhmilch konsumierten (2% vs. 29%, $p = 0,0004$). Die StudienteilnehmerInnen lebten in sozial benachteiligten Bezirken, daher ist ein zusätzlicher sozioökonomischer bedingter Einfluss nicht auszuschließen. Die eisenangereicherte Folgemilch wurde den TeilnehmerInnen kostenfrei zur Verfügung gestellt. Jene Eltern, die ihrem Kind weiterhin Kuhmilch gaben, bekamen eine monatliche Abgeltung entsprechend der Kosten einer täglichen Milchmenge von 500 ml. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es außerdem zu berücksichtigen, dass keine Intention-to-treat Analyse durchgeführt wurde, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Diese Studie wurde zudem von Farleys, einem Produzenten von Babynahrung gesponsert.

Die kontrollierten Interventionsstudien von Gill et al.⁴² und Tunnessen und Oski⁴³ sowie eine weitere Beobachtungsstudie von Capozzi et al.²¹ lieferten ähnliche Ergebnisse. In diesen Studien wurden allerdings keine Angaben zu den Mengen der konsumierten Milch angegeben.

In der Studie von Fomon et al.⁴⁴ konnte kein Zusammenhang zwischen dem Milchkonsum und dem Auftreten von Eisenmangelanämie gezeigt werden.⁴⁴ Der Unterschied der Hb-Werte beim Vergleich von Konsum pasteurisierter homogenisierter Kuhmilch mit Folgemilch und hitzebehandelter Kuhmilch über einen Zeitraum von 84 Tagen zeigte keinen signifikanten Unterschied. Auch ein Trend war nicht ersichtlich.

Relevanz des Alters

Zur Beantwortung der Frage nach den Auswirkungen der Einführung von Kuhmilch in Abhängigkeit vom Alter der Kinder (Vergleich bis zum vs. nach dem 6. Lebensmonat) liegen zwei Studienergebnisse vor.^{45,46} Lehmann et al.⁴⁵ beobachteten in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 220 Kindern, dass Kuhmilchkonsum vor dem 6. Lebensmonat bei 30% der Kinder bei der Untersuchung im Alter von 10-14 Monaten zu Anämie führte, während das Risiko bei Kuhmilch nach dem 6. Lebensmonat mit 19% etwas geringer, allerdings nicht statistisch signifikant unterschiedlich war ($p = 0,067$). Nach Berücksichtigung möglicher Confounder wurde das erhöhte Risiko für eine Anämie bei der Einführung von Kuhmilch vor dem 6. Lebensmonat mit einer OR (Odds Ratio) von 3,56 (95% CI [Konfidenzintervall]: 1,07-11,26) berechnet. Es ist zu berücksichtigen, dass diese Studie durch die Ross Laboratories & Abbott Laboratories (u.a. Hersteller von Babynahrung) finanziert wurde.

Sadowitz et al.⁴⁶ legten in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 148 TeilnehmerInnen eine andere Definition für Eisenmangelanämie zugrunde. Unter der Verwendung der Definition von Eisenmangelanämie (Hb < 110 g/l & SF < 12 ng/ml & Erythrocyten Porphyrin (EP) > 30 μ g/dl & MCV < 70 fl) waren 5,5% der Kinder, die bis zum 6. Lebensmonat, verglichen mit 0% der Kinder, die nach dem 6. Lebensmonat

Kuhmilch konsumierten im Alter von 9-12 Monaten anämisch (p-Wert wurde nicht berichtet). Die Anzahl der Kinder mit Eisenmangel und Eisenmangelanämie bei Kuhmilchkonsum vor dem 6. Lebensmonat war signifikant höher, als bei Einführung nach dem 6. Lebensmonat (47,2% vs. 20,1%, $p < 0,01$).

Beide Studienergebnisse^{45,46} deuten darauf hin, dass der Konsum von Kuhmilch vor dem 6. Lebensmonat mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen einer Eisenmangelanämie verbunden ist.

Relevanz der Art der Tiermilch

Über einen eventuellen Einfluss der Art der Tiermilch kann keine Aussage getroffen werden, da alle Studien, die sich mit Eisenmangelanämie beschäftigten, ausschließlich Kuhmilch untersuchten.

Relevanz verschiedener Zubereitungsarten

In nur einer Studie⁴⁴ wurde über eine bestimmte Zubereitungsart berichtet, nämlich über eine hitzebehandelte Kuhmilch, die unter denselben Bedingungen (Temperatur und Dauer: 3,5 min bei 131,7°C bis 5 min bei 126,7°C) wie die verwendete Folgemilch hergestellt wurde. Allerdings wurde diese Gruppe gemeinsam mit der Folgemilchgruppe ausgewertet, weshalb keine Aussage gemacht werden kann, ob diese Zubereitungsart einen Einfluss auf das Risiko für Eisenmangelanämie hat.

Tabelle 5: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Milch, Milchfertifnahrungen und Eisenmangelanämie

Studie	Stichprobenumfang	Studiendesign Intervention/ Vergleich	Ergebnisse	Biasrisiko
Interventionsstudien				
Daly et al. 1996 ^{41*}	100 Kinder (eisenangereicherte Folgemilch: 50 Kuhmilch: 50)	RCT Vergleich eisenangereicherte Folgemilch vs. Kuhmilch über 12 Mo (6.-18. Mo)	Anteil der Kinder mit Eisenmangelanämie (Hb <110 g/l) niedriger bei Konsum von eisenangereicherter Folgemilch als bei Kuhmilch nach 1 Jahr (2% vs. 33%, $p < 0,0001$).	unklar
Gill et al. 1997 ^{42*}	406 Kinder (eisenangereicherte Folgemilch: 264 nicht eisenangereicherte Folgemilch: 85 Kuhmilch: 57)	kontrollierte Studie; (Randomisierung der Folgemilchgruppen, Kuhmilch nicht randomisiert) Vergleich eisenangereicherte Folgemilch, nicht eisenangereicherte Folgemilch und Kuhmilch über 9 Mo (6.-15. Mo)	Anteil der Kinder mit Eisenmangelanämie (Hb < 110 g/l) niedriger bei Konsum von eisenangereicherter und nicht eisenangereicherter Folgemilch als bei Kuhmilch nach 9 Mo (11% vs. 13% vs. 33%; $p = 0,004$)	unklar

Tabelle 5 (Fortsetzung): Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Milch, Milchfertiernahrungen und Eisenmangelanämie

Studie	Stichprobenumfang	Studiendesign Intervention/Vergleich	Ergebnisse	Biasrisiko
Tunnessen und Oski, 1987 ^{43**}	192 Kinder (eisenangereicherte Folgemilch: 121 Kuhmilch: 71)	nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudie Vergleich eisenangereicherte Folgemilch vs. Kuhmilch über 6 Mo (6.-12. Mo)	Anteil der Kinder mit Eisenmangelanämie (Hb <110 g/l) niedriger bei Konsum von eisenangereicherter Folgemilch als bei Kuhmilch nach 6 Mo (11% vs. 25%; p<0,05)	unklar
Fomon et al. 1981 ⁴⁴	81 Kinder (Folgemilch: 20; hitzebehandelte Kuhmilch: 22 pasteurisierte homogenisierte Kuhmilch: 39)	nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudie Vergleich pasteurisierte homogenisierte Kuhmilch vs. (gemeinsame Auswertung von) hitzebehandelter Kuhmilch und Folgemilch im Zeitraum von 84 Tagen (2,8 Monate) (Alter der Kinder: 112-196 Tage (ca.3,7-6,5 Mo)	Kein statistisch sign. Unterschied der Hb-Werte über Zeitraum von 84 Tagen (2,8 Mo) bei Vergleich von Konsum pasteurisierter, homogenisierter Kuhmilch, Folgemilch und hitzebehandelter Kuhmilch Hb (g/l) zu Beginn (122 vs. 125 vs. 125) und nach 84 Tagen (126,5 vs. 127 vs. 125)	unklar
Beobachtungsstudien				
Capozzi et al. 2010 ²¹	385 Kinder (im Alter von 8 Mo Stillen: 102 Folgemilch: 220 Kuhmilch: 63 im Alter von 12 Monaten Stillen: 70 Folgemilch: 160 Kuhmilch: 72)	Prospektive Kohortenstudie Vergleich Stillen vs. Kuhmilch vs. Folgemilch über 4 Monate (8.-12. Mo)	Höhere Inzidenz von Eisenmangelanämie (Hb <110 g/l; SF <15 ng/ml) bei Stillen und Kuhmilch im Alter von 8 und 12 Mo vgl mit Folgemilch (p<0,05) [8 Mo: Hb 39% vs. 48% vs. 11%] [12 Mo: Hb 36% vs. 38% vs. 15%]. Vergleich Stillen und Kuhmilch statistisch nicht sign.	unklar

Tabelle 5 (Fortsetzung): Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Milch, Milchfertiernahrungen und Eisenmangelanämie

Studie	Stichproben- umfang	Studiendesign Intervention/ Vergleich	Ergebnisse	Biasrisiko
Lehmann et al. 1992 ⁴⁵	220 Kinder (n nach Gruppen NR)	Retrospektive Kohortenstudie Vergleich Konsum von Kuhmilch vor/nach 6 Mo bei Beobachtung der Kinder im 10.-14. Mo	Kuhmilch vor oder bis inkl. 6. Mo erhöht das Risiko für Anämie (Hb <110 g/l) OR 3,56 (95% CI, 1,07-11,26) 30% der Kinder anämisch bei Kuhmilchkonsum bis zum 6. Mo, nach dem 6. Monat 19% – Unterschied nicht statistisch sign. (p=0,067)	unklar
Sadowitz et al. 1983 ⁴⁶	148 Kinder (Kuhmilch vor 6 Mo: 36 Kuhmilch nach 6 Mo: 86)	Retrospektive Kohortenstudie Vergleich Konsum von Kuhmilch vor/nach 6 Mo Beobachtung der Kinder im 9.-12. Mo	Eisenmangelanämie (Hb <110 g/l & SF <12 ng/ml & EP >30 µg/dl & MCV <70 fL): 5,5% der Kinder vor dem 6. Mo, 0% nach dem 6. Mo (p=NR). Eisenmangelzustände gesamt: 47,2% vor dem 6. Mo, 20,1% nach dem 6. Mo (p<0,01)	unklar

RCT, randomisierte kontrollierte Studie

vs., versus

sign., signifikant

Mo, Monate

OR, Odds ratios

CI, Konfidenzintervall

NR, nicht berichtet

Hb, Hämoglobin

SF, Ferritin

EP, Erythrocyten Porphyrin

MCV, mittleres korpuskuläres Volumen

* Das Alter der Population erstreckt sich von unter einem Jahr bis über das 1. Lebensjahr hinaus. Um den Vergleich mit Kuhmilch anstellen zu können, wurde die Population „Kleinkinder ab dem 1. Lebensjahr“ zugeordnet.

** Die vor Beginn der Studie (d.h. vor dem 6. Mo) gefütterte Milchfertiernahrung wurde bei der Kontrollgruppe auch während der Studie weitergefüttert, daher kann davon ausgegangen werden, dass es sich um Säuglingsanfängernahrung handelt.

4.2.3 Auswirkungen des Konsums von tierischen Milchprodukten auf Eisenstatus und Eisenmangelanämie

Zum Zusammenhang zwischen Konsum von tierischen Milchprodukten und Auftreten von Eisenmangelanämie konnten keine Studien identifiziert werden. Weiters kann die Fragestellung nach der Beurteilung der Auswirkungen des Konsums von tierischen Milchprodukten in Abhängigkeit von der Konzentration bzw. in Bezug auf Zubereitungsarten in unterschiedlichen Verdünnungen aufgrund fehlender Studien nicht beantwortet werden.

4.2.4 Auswirkungen des Konsums von Folgemilch auf Eisenstatus und Eisenmangelanämie

Insgesamt wurden 5 Studien mit unklarem Biasrisiko zum Zusammenhang zwischen dem Konsum von Folgemilch und dem Entstehen von Eisenmangelanämie identifiziert. Zwei Studien wurden vor 1990 durchgeführt, weshalb die Evidenz für den Konsum von Folgemilch nicht bewertet werden kann.^{43,44} Zwei Interventions- und eine Beobachtungsstudie zeigen, dass der Konsum von Folgemilch und bei Gill et al. auch von eisenangereicherter Folgemilch im Vergleich zu Kuhmilch signifikant seltener zu Eisenmangelanämie führt (siehe Tabelle 4).^{21,41,42} Da sämtliche Studien, die über den Konsum von Folgemilch berichten mit Kuhmilch verglichen wurden, finden sich die Ergebnisse zum Folgemilchkonsum und der Entstehung von Eisenmangelanämie bereits im Kapitel 4.3.1.

4.2.5 Dosiswirkungsbeziehungen

Eine in zwei Artikeln beschriebene mit unklarem Biasrisiko beurteilte Beobachtungsstudie^{47,48} untersuchte die Dosiswirkungsbeziehungen von Kuhmilchkonsum (siehe Tabelle 6).

Thorsdottir et al. untersuchten die Auswirkungen des Konsums von weniger als 500 g im Vergleich zu mehr als 500 g Kuhmilch pro Tag bei 138 Kindern im Alter zwischen 9 und 12 Monaten. Die mittleren Hb-Werte nach dem Konsum von weniger oder mehr als 500 g Kuhmilch pro Tag unterschieden sich nicht. Signifikante Unterschiede konnten bei den mittleren Werten für Serum-Ferritin (20,1 µg/l vs. 9,7 µg/l; $p < 0,001$) und dem mittleren korpuskulären Volumen (77,3 fl vs. 73,1 fl; $p < 0,001$) festgestellt werden. In dieser Analyse blieb der Konsum von Folgemilch unberücksichtigt. Der negative Effekt von Kuhmilchkonsum konnte erst ab einer Menge von mehr als 500 g/Tag festgestellt werden, was möglicherweise darauf hindeutet, dass Kuhmilch erst in größeren Mengen einen negativen Effekt auf die Eisenabsorption ausübt.⁴⁷

Tabelle 6: Studien über Dosiswirkungsbeziehungen des Konsums von Tiermilch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch mit Eisenmangelanämie

Studie	Stichprobenumfang	Studiendesign Intervention/Vergleich	Ergebnisse	Biasrisiko
Kuhmilch				
Thorsdottir et al. 2003 ⁴⁸ & Thorsdottir und Gunnarson, 2006 ⁴⁷	138 Kinder (Kuhmilch < 500 g/Tag; 80; Kuhmilch > 500 g/Tag: 17; Hb-Werte nur von 97 Kindern verfügbar)	Prospektive Kohortenstudie Vergleich Konsum von Kuhmilch < vs. > 500 g/Tag im Alter von 9-12 Mo	Kein sign. Unterschied der Hb Werte bei Kuhmilchkonsum < oder > 500 g/Tag; Hb (114,8 g/l vs. 115,8 g/l, p>0,05) Sign. Unterschied aber bei mittleren Werten für SF, MCV und Serum Transferrin Rezeptoren	Unklar
andere tierische Milchprodukte				
<i>Keine Evidenz</i>				
Folgemilch				
<i>Keine Evidenz</i>				

vs., versus
Hb, Hämoglobin
SF, Serum Ferritin
MCV, mittleres korpuskuläres Volumen
sign., signifikant
Mo, Monat

4.3 Gastrointestinale Blutungen

Gastrointestinale Blutungen im Säuglingsalter sind kein seltenes Ereignis, etwa 10-20 % der jungen PatientInnen einer gastroenterologischen Ambulanz sind davon betroffen.⁴⁹ Die genaue Ätiologie ist jedoch noch unklar. Säuglinge verlieren normalerweise zu jeder Zeit geringe Mengen an Blut über ihre Fäzes.²⁴ Der tägliche Blutverlust variiert jedoch von Kind zu Kind beträchtlich. Elian et al.⁵⁰ fanden mittlere Werte von 0,64 ml Blutverlust pro Tag (0,17-2,5 ml/Tag) bei 2-17 Monate alten Kindern ohne Infektionen. Akute Gastroenteritis führte zu einer signifikant höheren Ausscheidung von 1,85 ml Blut/Tag (p<0,01).⁵⁰ Durch die Fütterung von nur pasteurisierter, sonst jedoch unveränderter, Kuhmilch kann es bei Säuglingen zu okkulten fäkalen Blutverlusten kommen, die bei einigen Kindern sehr hoch sein können.¹⁸ Einer Untersuchung von Wilson et al. zufolge lag der kuhmilchinduzierte Blutverlust bei Säuglingen und Kleinkindern mit Eisenmangelanämie bei 1,7 ml/Tag. Wurde der gleichen Population Milchfertiernahrungen (auf Milch- oder Sojabasis) gefüttert, sank der Blutverlust auf 0,3 ml/Tag.⁵¹

Die Beurteilung der Relevanz von okkulten fäkalen Blutverlusten gestaltet sich schwierig, da verschiedene Messmethoden mit unterschiedlicher Sensitivität und

Spezifität angewendet werden. Am häufigsten eingesetzt wird der Guaiac-Test, daneben werden unter anderem auch die Messung des fäkalen Hb, die Orthotoluidin-Reaktion, die Messung mit radioaktivem Chrom⁵¹ sowie die Tetramethylbenzidin-Hematest-Reaktion zum Nachweis von gastrointestinalen Blutverlusten herangezogen.²⁷ Zum Nachweis einer erhöhten fäkalen Ausscheidung von Proteinen (exsudativer Proteinverlust) stellt die α 1-Antitrypsin-Ausscheidung in den Fäzes einen geeigneten Marker zur Bestimmung der Gewebeintegrität der Darmmukosa dar.⁵²⁻⁵⁴ In den beurteilten Studien werden verschiedene Kennwerte zur Beurteilung gastrointestinaler Blutungen herangezogen. Es wurden die jeweils verfügbaren Parameter zusammengefasst, da es keinen einzelnen Parameter gibt, der in allen Studien vorkommt, wodurch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse möglich wäre.

Es wird vermutet, dass Kuhmilchproteine mikroskopische Blutungen und Blutverluste auslösen können, wenn Kindern, die einen noch unreifen Gastrointestinaltrakt haben, bereits vor dem 6. Monat Nahrung mit unveränderter Kuhmilch gegeben wird.¹⁸ Geringen Effekt scheint das Ausmaß von Kuhmilch auf Kinder im Alter zwischen 6 und 12 Monaten zu besitzen.⁵⁵ Nach dem Erreichen des Alters von 12 Monaten bleibt diese Symptomatik meist gänzlich aus.⁵⁶

Kuhmilchinduzierte gastrointestinale Blutungen bei Säuglingen werden häufig auch als Folge einer verminderten oralen Toleranz aufgrund des Verzichtes auf bestimmte Lebensmittel im 1. Lebensjahr angesehen.²⁷

Eine der Ursachen für symptomatische, krankheitsrelevante gastrointestinale Blutungen bei Neugeborenen stellen Milchproteinallergien dar. Eine kuhmilchinduzierte Enterocolitis oder allergische Reaktion kann die Ursache für Erbrechen mit blutigen Anteilen sein, nachdem kuhmilchproteinhaltige Nahrung verabreicht wurde. Intestinale Blutungen können auch bei Kindern im Alter zwischen einem Monat und einem Jahr durch eine milchproteininduzierte Colitis verursacht werden.⁴⁹

Fäkale Blutverluste werden auch im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Eisenmangelanämie diskutiert.^{27,50} Ergebnisse zum Einfluss von Kuhmilch auf Eisenstatus und Eisenmangel wurden bereits in Kapitel 4.2 beschrieben.

4.3.1 Gastrointestinale Blutungen: Key points

- Zwei kontrollierte Interventionsstudien und eine Kohortenstudie mit Daten von mehr als 1.000 Kindern belegen keinen Zusammenhang zwischen Kuhmilchkonsum und gastrointestinalen Blutungen ab einem Alter von 6 Monaten. Eine der kontrollierten Interventionsstudien mit 81 Kindern belegt ein erhöhtes Risiko für okkulten fäkalen Blutverlust bei Kindern, die im Alter von 3,7-4,7 Monaten Kuhmilch im Vergleich zu hitzebehandelter Kuhmilch oder Folgemilch konsumieren. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Bezüglich Dosiswirkungsbeziehung konnte keine Evidenz gefunden werden.
- Es konnte keine Evidenz über die Auswirkung von Milchprodukten auf das Risiko für gastrointestinale Blutungen gefunden werden.

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse für gastrointestinale Blutungen und die Stärke der Evidenz zusammengefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: gastrointestinale Blutungen

Anzahl der Studien, Studiendesign	Stichprobengröße	Biasrisiko	Konsistenz	Direktheit	Präzision	Zusammenfassung der Ergebnisse	Stärke der Evidenz
Kuhmilch							
1 kontrollierte Interventionsstudie, 1 prospektive Kohortenstudie	1.012	unklar ^a	ja	ja	N/A ^b	Kein Zusammenhang zwischen Kuhmilchkonsum und einem erhöhten Risiko für okkulte fäkale Blutverluste oder exsudativen Proteinverlust ab einem Alter von 6 Monaten.	niedrig
andere tierische Milchprodukte							
<i>keine Evidenz</i>							
Folgemilch							
<i>keine Evidenz</i>							
Alterseffekte							
1 kontrollierte Interventionsstudie, 1 prospektive Kohortenstudie	901	unklar ^a	ja	ja	N/A ^b	Häufigeres Auftreten von okkultem Blutverlust durch Kuhmilchkonsum bei Kindern im Alter zwischen 112-140 Tagen (3,7-4,7 Mo), kein Zusammenhang nach 140 Tagen (4,7 Mo) bei einer kontrollierten Interventionsstudie. Keine altersspezifischen Unterschiede zwischen 6-12 Monaten hinsichtlich okkulte Blutverluste und exsudativen Proteinverlust durch Kuhmilchkonsum bei einer Kohortenstudie	niedrig
Dosiswirkungsbeziehungen							
<i>keine Evidenz</i>							

N/A, nicht anwendbar; Mo, Monate

^a Kohortenstudie: keine Beschreibung der prognostischen Faktoren und kein Hinweis auf Berücksichtigung von Confoundern in der statistischen Analyse; Kontrollierte Interventionsstudien: keine Intention-to-treat Analysen trotz Drop-Out

^b nicht beurteilbar aufgrund fehlender Angaben zu Konfidenzintervallen

4.3.2 Auswirkungen des Konsums von Tiermilch auf gastrointestinale Blutungen

Drei Studien, durchgeführt an insgesamt 1.093 Kindern, die den Einfluss von Kuhmilchkonsum auf das Risiko gastrointestinaler Blutungen bei Kindern bis zu einem Alter von einem Jahr untersuchten, konnten identifiziert werden. Es handelt sich hierbei um 2 kontrollierte Interventionsstudien^{43,44} und um 1 Kohortenstudie⁵⁷, die alle mit unklarem Biasrisiko bewertet wurden. Die Studie von Fomon et al.⁴⁴ wird im Absatz über die Relevanz des Alters beschrieben (siehe Tabelle 8).

Keine der inkludierten Studien liefert einen Beweis dafür, dass Kuhmilchkonsum ab einem Alter von sechs Monaten mit einem erhöhten Risiko gastrointestinaler Blutungen assoziiert ist.^{43,44,57}

Bei der Kohortenstudie von Thomas et al.⁵⁷ mit einer Laufzeit zwischen Oktober 1982 und Mai 1984 zeigte sich eine höhere Inzidenz der positiven Orthotoluidin-Hematest-Reaktion (Nachweis von Blut im Stuhl) bei 146 Kindern zwischen 6 und 12 Monaten, die mit Kuhmilch gefüttert wurden, verglichen mit den kombinierten Ergebnissen von 354 gestillten und 320 Säuglingen, die mit Folgemilch ernährt wurden (Kuhmilch: 9,6% vs. Stillen 4,1% und Folgemilch 0,1%; $p < 0,05$). Bei der Messung des fäkalen Hb und bei der Tetramethylbenzidin-Hematest-Reaktion (Nachweis von Blut im Stuhl) konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden. Die α 1-Antitrypsin-Ausscheidung im Fäzes - zum Nachweis eines exsudativen Proteinverlustes - zeigte Unterschiede zwischen den drei Gruppen, mit niedrigeren Werten bei Kuhmilchkonsum ($p < 0,0001$). Es ist zu berücksichtigen, dass die Stichprobengröße der Kuhmilchgruppe nur halb so groß war wie die der anderen Gruppen. Die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen wurde von den Autoren nicht ausreichend beschrieben, weiters wurde nicht angegeben, ob potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt wurden.

Relevanz des Alters

Nur 2 der 3 Studien befassten sich mit der Frage nach den Auswirkungen der Einführung von Kuhmilch in Abhängigkeit vom Alter der Kinder. Bei der Studie von Fomon et al. handelt es sich um eine kontrollierte Interventionsstudie, die mit 81 Kindern durchgeführt wurde⁴⁴ und bei der Studie von Thomas et al. um eine Kohortenstudie mit einer Stichprobengröße von 820 Kindern, wobei für die hier vorliegende Arbeit nur die Ergebnisse der Untersuchungen an 146 Kindern mit Kuhmilchkonsum relevant sind.⁵⁷

Kinder, die homogenisierte pasteurisierteⁱ Kuhmilch bekamen, hatten der Studie von Fomon et al. zufolge im Alter zwischen 112 und 140 Tagen (3,7-4,7 Monate) häufiger guaiac-positive Stühle (okkultes Blut im Stuhl) verglichen mit jenen, die Folgemilch

ⁱ Dauer und Temperatur der Pasteurisation: 16 Sekunden bei 79 °C

oder hitzebehandelte^j Kuhmilch konsumierten (40% vs. 9%; $p < 0,01$). Des Weiteren konnte bei Säuglingen dieser Altersgruppe mit Kuhmilchkonsum verglichen mit Folgemilch oder hitzebehandelter Kuhmilch eine größere Anzahl an guaiac-positiven Stühlen festgestellt werden (17% vs. 3%; $p < 0,001$). Nach einem Alter von 140 Tagen war der Unterschied zwischen den Fütterungsgruppen nicht mehr signifikant (12% vs. 17% Kinder mit guaiac-positiven Stühlen und 5% vs. 4% Auftreten von guaiac-positiven Stühlen). Die Autoren schlussfolgern, dass pasteurisierte Kuhmilch nicht vor einem Alter von 140 Tagen (4,7 Monaten) gefüttert werden sollte.⁴⁴ Anzumerken ist jedoch, dass bei dieser Studie als Kontrolle zu homogenisierter pasteurisierter Kuhmilch die beiden Gruppen Folgemilch und hitzebehandelte Kuhmilch zusammengefasst wurden und daher eine weitere Unterscheidung hinsichtlich des Milchtyps nicht möglich war. Eine Beeinflussung der Ergebnisse kann deshalb nicht ausgeschlossen werden. Bei dieser Studie handelt es sich außerdem um eine sehr kleine Stichprobengröße von 81 Kindern.

Bei der bereits erwähnten Studie von Thomas et al. konnten bei 146 Kindern, die Kuhmilch konsumierten, zwischen 6 und 12 Monaten keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich intestinaler Integrität bzw. exsudativem Proteinverlust gemessen durch $\alpha 1$ -Antitrypsin-Ausscheidung in den Fäzes festgestellt werden.⁵⁷

Relevanz der Art der Tiermilch

Über einen eventuellen Einfluss der Art der Tiermilch kann keine Aussage getroffen werden, da alle Studien, die sich mit gastrointestinalen Blutungen beschäftigten ausschließlich Kuhmilch untersuchten.

Relevanz verschiedener Zubereitungsarten

In nur einer Studie⁴⁴ wurde über eine bestimmte Zubereitungsart berichtet, nämlich über eine hitzebehandelte Kuhmilch, die unter denselben Bedingungen (Temperatur und Dauer: 3,5 min bei 132 °C bis 5 min bei 127°C) wie die verwendete Folgemilch hergestellt wurde. Allerdings wurde diese Gruppe gemeinsam mit der Folgemilchgruppe ausgewertet, weshalb keine Aussage gemacht werden kann, ob diese Zubereitungsart einen Einfluss auf das Risiko für gastrointestinale Blutungen hat (siehe Tabelle 8).

^j Dauer und Temperatur der Hitzebehandlung: 3,5 min bei 132 °C bis 5 min bei 127°C

Tabelle 8: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Tiermilch und gastrointestinalen Blutungen

Studie	Stichproben- umfang	Studiendesign Fragestellung/ Intervention	Ergebnisse	Biasrisiko
Tunnessen und Oski 1987 ^{43**}	192 Kinder (eisenangereicherte Folgemilch: 121 Kuhmilch: 71)	nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudie Vergleich Folgemilch vs. Kuhmilch über 6 Mo (6.-12. Mo)	Keine sign. Unterschiede im Hinblick auf okkultes Blut (guaiac-Test) im Stuhl zwischen Kuhmilch und Folgemilch: 2% vs. 0,6%	unklar
Thomas et al. 1986 ⁵⁷	820 (Kuhmilch: 146 Stillen: 354 Folgemilch: 320)	prospektive Kohortenstudie Vergleich Kuhmilch vs. Stillen vs. Folgemilch	Sign. Unterschiede der mittleren FA1AT-Werte in mg/g Stuhl Trockengewicht zw. Gruppen ($p < 0,0001$): Kein sign. Unterschied zwischen Altersgruppen. Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen bei anderen Tests*. Positive Orthotoluidin-Hematest-Reaktion: höhere Werte bei Kuhmilchkonsum (9,6%) vs. Stillen 4,1%, u. Folgemilch 0,1% ($p < 0,05$).	unklar
Fomon et al. 1981 ⁴⁴	81 Kinder (Folgemilch: 20 hitzebehandelte Kuhmilch: 22 pasteurisierte homogenisierte Kuhmilch: 39)	nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudie Vergleich pasteurisierte, homogenisierte Kuhmilch vs. hitzebehandelte Kuhmilch und Folgemilch (letzten beiden gemeinsam ausgewertet) über den Zeitraum von 84 Tagen (2,8 Mo) (Alter der Kinder: 112-196 Tage (entspricht ca. 3,7-6,5 Mo))	Anteil der Kinder mit guaiac-positiven Stühlen höher bei Konsum von Kuhmilch als bei Folgemilch/ hitzebehandelter Kuhmilch bis 4,7 Mo (40% vs. 9%; $p = 0,01$), nach 4,7 Mo keine sign. Unterschiede (12% vs. 17%). Anteil an guaiac-positiven Stühlen höher bei Konsum von Kuhmilch als bei Konsum anderer Milch bis 4,7 Mo (17% vs. 3%; $p < 0,001$), ab 4,7 Mo keine sign. Unterschiede (5% vs. 4%)	unklar

FA1AT, fäkales α 1-Antitrypsin (Messung der intestinalen Integrität und exsudativen Enteropathien)
Mo, Monat
Wo, Woche
sign., signifikant
vs., versus

* pos. Ergebnisse bei Messung des fäkalen Hb (Messung der intestinalen Integrität) und positiver Tetramethylbenzidin-Hematest-Reaktion (Blut im Stuhl)

** Die vor Beginn der Studie (d.h. vor dem 6. Mo) gefütterte Milchfertiernahrung wurde bei der Kontrollgruppe auch während der Studie weitergefüttert, daher kann davon ausgegangen werden, dass es sich um Säuglingsanfangsnahrung handelt.

4.3.3 Auswirkungen des Konsums von tierischen Milchprodukten auf gastrointestinale Blutungen

Für die Beurteilung der Auswirkungen des Konsums von anderen tierischen Milchprodukten auf das Risiko von gastrointestinalen Blutungen liegt keine Evidenz vor.

4.3.4 Auswirkungen des Konsums von Folgemilch auf gastrointestinale Blutungen

Für die Beurteilung der Auswirkungen des Konsums von Folgemilch auf das Risiko von gastrointestinalen Blutungen liegt keine Evidenz vor.

4.3.5 Dosiswirkungsbeziehungen

Es konnten keine Studien, die eine Dosiswirkungsbeziehung von Kuhmilchkonsum im Hinblick auf gastrointestinale Blutungen untersuchten, identifiziert werden.

4.4 Diabetes mellitus Typ 1

Der DM Typ 1 ist eine Autoimmunerkrankung, bei der körpereigene Antikörper die insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse (beta-Zellen) zerstören. Dies führt zu einem absoluten Insulinmangel, der durch Insulininjektionen ausgeglichen werden muss. Die Entwicklung der Krankheit verläuft anfangs unbemerkt, aber bereits im Anfangsstadium können Autoantikörper im Blut der Betroffenen festgestellt werden. Laut S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft sind folgende Antikörper als Marker geeignet: Inselzellantikörper, Insulinautoantikörper, Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GADA), Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase und Autoantikörper gegen den Zink Transporter 8 der B-Zelle. Insulinautoantikörper weisen eine hohe Altersabhängigkeit auf und sind in bis zu 90% der jüngeren Menschen bei Manifestation von DM Typ 1 nachzuweisen. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Glutamat-Decarboxylase liegt bei 65-80%.⁵⁸ In einer Querschnittstudie wurde bei 28.671 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit DM Typ 1 aus Österreich und Deutschland beobachtet, dass bei 81,6% mindestens ein β -Zell-Autoantikörper bei Verwendung unterschiedlicher Autoantikörpertests nachweisbar war.⁵⁹

DM Typ 1 ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Weltweit steigt die Anzahl der Neuerkrankungen. Auch in Österreich nimmt die Inzidenz der Erkrankung kontinuierlich zu. Die Inzidenz verdoppelte sich von 7,3 (95%

CI: 6,8-7,8)/100.000 im Zeitraum von 1979-1984 auf 14,6 (95% CI: 13,7-15,4)/100.000 im Zeitraum von 2000-2005.⁶⁰

Die Diagnose eines DM Typ 1 im Kindesalter ergibt sich aus den typischen Symptomen wie vermehrtes Durstempfinden und Harndrang, Müdigkeit, unerklärbarer Gewichtsverlust und Infektanfälligkeit, erhöhter Blutzucker, Nachweis von Zucker im Harn. Die klinische Erstmanifestation ist oft eine lebensbedrohliche ketoazidotische Stoffwechsellage, die bis zur Bewusstlosigkeit führen kann.⁵⁸

Die genaue Ätiologie und Pathogenese dieser Krankheit sind noch unklar. Wesentlich von Bedeutung für die Entstehung von DM Typ 1 sind gewisse Umwelteinflüsse, Viren und genetische Prädispositionen. Als virale Erkrankungen als Auslöser für DM Typ 1 kommen Mumps oder Coxsackie B in Frage.⁶¹ Die genetische Veranlagung für DM Typ 1 geht vor allem mit bestimmten Oberflächenmerkmalen der weißen Blutkörperchen einher, den sogenannten HLA (human leucocyte antigen)-Typen.^{62,63}

Neben der wichtigen Rolle der Genetik bei der Entstehung von DM Typ 1 sind Umwelteinflüsse bedeutende Faktoren. So ist die Prävalenz für DM Typ 1 in verschiedenen Ländern und Regionen sehr unterschiedlich.⁶⁴ In Europa findet sich ein Nord-Süd-Gefälle mit den höchsten Inzidenzraten in Finnland, wo auch die größte Steigerung der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten stattgefunden hat.⁶⁵

Als einer der Umweltfaktoren wurde die sogenannte „Kuhmilchhypothese“ ins Visier genommen, die sich auf verschiedene Argumente bezieht. Einerseits wurden erste Hinweise durch ökologische Studien geboten, die starke positive Zusammenhänge zwischen dem Kuhmilchverbrauch des Landes und der DM Typ 1-Inzidenz belegen.⁶⁶ Solche Studien beziehen allerdings nicht das Alter der KonsumentInnen bzw. andere Faktoren mit ein und können deshalb nur bei der Generierung von Hypothesen helfen, jedoch keine Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge aufzeigen. Andererseits wurde großes Augenmerk auf die frühkindliche Ernährung gelegt, wo Studien einen Zusammenhang zwischen kurzer Stilldauer und dem Auftreten von DM Typ 1 zeigten.⁶⁷ Weiters ließen vor allem Fütterungsversuche mit Ratten und Mäusen und immunologische Studien in Tiermodellen auf eine Rolle von Kuhmilch in der Ätiologie von DM Typ 1 schließen.⁶⁵ Ein weiteres Argument für die Begünstigung der Entstehung von DM Typ 1 durch Kuhmilchkonsum bezieht sich auf das Auftreten von Antikörpern gegen BSA (bovines Serumalbumin), einem Bestandteil von Milch, die bei neudiagnostizierten Patienten mit DM Typ 1 gefunden wurden.⁶⁸

Viele der bisherigen Studien haben allerdings nicht zwischen reiner Kuhmilch und kuhmilchbasierter Säuglingsnahrung unterschieden. In dieser systematischen Übersichtsarbeit haben wir uns speziell auf den Einfluss von reiner Kuhmilch oder von Kuhmilchprodukten bzw. von Folgemilch beschäftigt. Demgemäß wurden Studien, die auch Säuglingsanfangsnahrung in ihre Untersuchungen eingeschlossen haben, von uns nicht berücksichtigt.

4.4.1 DM Typ 1: Key points

- Sechs von sieben Fall-Kontroll-Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen Kuhmilchkonsum und DM Typ 1 (insgesamt 1.204 Fälle und 8.455 Kontrollen); nur eine Studie mit 167 Fällen und 371 Kontrollen berichtet über eine protektive Wirkung von Kuhmilchkonsum ab dem 7. Lebensmonat. Die Stärke der Evidenz für keinen Zusammenhang zwischen Kuhmilchkonsum und DM Typ 1 ist niedrig.
- Eine Fall-Kontroll-Studie mit 217 Fällen und 258 Kontrollen zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Konsum von tierischen Milchprodukten und DM Typ 1. Die Evidenz ist niedrig.
- Die Stärke der Evidenz für die Relevanz des Alters sowie für Dosiswirkungsbeziehungen ist unzureichend.
- Es konnte keine Evidenz über den Zusammenhang zwischen Folgemilchkonsum und DM Typ 1 gefunden werden.

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse für DM Typ 1 und die Stärke der Evidenz zusammengefasst.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: DM Typ 1

Anzahl der Studien, Studiendesign	Stichprobengröße	Biasrisiko	Konsistenz	Direktheit	Präzision	Zusammenfassung der Ergebnisse	Stärke der Evidenz
Kuhmilch							
7 Fall-Kontroll-Studien, 1 Kohortenstudie	10.462 (2.007 Fälle, 8.455 Kontrollen) + 7.208	unklar ^a	ja	ja	ja	6 von 7 Fall-Kontroll-Studien belegen keinen Zusammenhang zwischen Kuhmilchkonsum und DM Typ 1, 1 Fall-Kontroll-Studie berichtet über geringeres Risiko, 1 Kohortenstudie berichtet über häufigeres Auftreten von beta-Zell-Autoantikörpern	niedrig
andere tierische Milchprodukte							
1 Fall-Kontroll-Studie	475 (217 Fälle, 258 Kontrollen)	unklar ^a	N/A	ja	ja	Kein Zusammenhang zwischen Alter bei Einführung von anderen Milchprodukten und Risiko für DM Typ 1	niedrig
Folgemilch							
<i>keine Evidenz</i>							
Alterseffekte							
1 Fall-Kontroll-Studie	220 (55 Fälle, 165 Kontrollen)	unklar ^a	N/A	ja	nein ^b	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Kinder mit DM Typ 1 und den Kontrollen in den Gruppen bei der ersten Einführung von Kuhmilch zwischen dem 1. und 6. Mo	unzureichend
Dosiswirkungsbeziehungen							
1 Fall-Kontroll-Studie	2.631 (760 Fälle, 1.871 Kontrollen)	unklar ^a	N/A	ja	nein ^c	Kein Hinweis auf eine Dosiswirkungsbeziehung, da sowohl ein täglicher Konsum von < 200 ml als auch ≥ 200 ml Kuhmilch im Vergleich zu keinem Kuhmilchkonsum mit einem geringem Risiko für DM Typ 1 assoziiert ist.	unzureichend

DM Typ 1, Diabetes Mellitus Typ 1; N/A, nicht anwendbar; Mo, Monat

^a Nicht ausreichende Beschreibung der Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen oder unterschiedliche Verteilung zwischen den Gruppen; meist unterschiedliche Beteiligungsrate zwischen den Gruppen oder keine Information darüber.

^b Präzision nicht gegeben, weil keine Angaben zu Fallzahlen in den Gruppen

^c Präzision nicht gegeben, weil Konfidenzintervalle wichtige Unterschiede miteinschließen

4.4.2 Auswirkungen des Konsums von Tiermilch auf DM Typ 1

Sieben Fall-Kontroll-Studien, die den Einfluss von Kuhmilchkonsum auf das DM Typ 1-Risiko untersuchten, konnten identifiziert werden.⁶⁹⁻⁷⁵ Insgesamt wurden dabei 2.007 Fälle und 8.455 Kontrollen untersucht. Alle Studien wurden mit unklarem Biasrisiko beurteilt.

Der Großteil der Studien zeigt, dass der Konsum von Kuhmilch während der ersten 3 Lebensjahre nicht mit einem erhöhten Risiko für DM Typ 1 assoziiert ist.^{69,70,72,74,75} So auch eine Teilstudie der EURODIAB (Epidemiology and prevention of Diabetes) Studie – eine europäische Studie zur Einschätzung der DM Typ 1-Inzidenz bei Kindern. Die Studie analysierte Daten von insgesamt 610 Fällen und 1.616 Kontrollen aus 5 europäischen Ländern (darunter auch Österreich) (OR 1,15; 95% CI: 0,74-1,81; gleiches Ergebnis wenn kontrolliert für mögliche Confounder).⁷⁰ Die Studie von Sipetic et al.⁷¹ berichtet von einem deutlich erhöhten Risiko für DM Typ 1 bei Einführung von Kuhmilch vor dem 5. Monat (adjustierte OR^k 4,28; 95% CI: 1,44-12,70), allerdings verschwindet der Effekt nach dem Einschluss von weiteren möglichen Einflussfaktoren in das Untersuchungsmodell^l. Es handelt sich außerdem um eine kleine Studie mit 68 Fällen und 68 Geschwisterkontrollen.

Eine weitere Fall-Kontroll-Studie berichtet allerdings über eine protektive Wirkung von Kuhmilch.⁷³ Sadauskaite-Kuehne et al. haben bei 167 DM Typ 1-Fällen und 371 Kontrollen aus Schweden im Alter von 5 bis 9 Jahren gezeigt, dass sich die Einführung von Kuhmilch ab dem 7. Lebensmonat auf das Risiko DM Typ 1 zu entwickeln protektiv auswirkt (adjustierte OR^m 0,62; 95% CI: 0,39-0,99). Auf die Auswirkungen der Gabe von Kuhmilch auf das DM Typ 1-Risiko in früherem Alter (unter 7 Monaten) kann mit dieser Studie allerdings nicht geschlossen werden.

Eine Kohortenstudie, die den Zusammenhang zwischen Kuhmilchkonsum und Auftreten von beta-Zell-Autoantikörper untersuchte,⁷⁶ berichtete davon, dass mehr Kinder, die im Alter von einem Jahr 4 Mal täglich oder öfter Kuhmilch konsumierten beta-Zell-Autoantikörper GADA entwickelten als jene Kinder, die keine Kuhmilch tranken (OR 2,6; 95% CI: 1,2-5,7).

^k kontrolliert für Stilldauer und Alter bei Einführung von zusätzlicher Milchfütterung

^l weitere mögliche Einflussfaktoren: Alter des Vaters bei Auftreten von DM Typ 1 des Kindes, Konsum von nitrosaminreichem Essen, Gewichtszunahme der Mutter von mehr als 15 kg während der Schwangerschaft, Geburtenreihenfolge, Auftreten eines stresserzeugenden Ereignisses oder Symptome psychologischer Störungen 12 Monate vor der Diagnose des Kindes

^m kontrolliert für urbane Lebenssituation, Auftreten eines stresserzeugenden Ereignisses oder einer Infektion während der letzten 6 Monate, mütterliche Toxikose während der Schwangerschaft, Neugeborenenengelbsucht während der ersten Lebenswoche, Infektion des Kindes oder Spitalsbehandlung während des ersten Lebensmonats, Frühgeburtenstatus

Relevanz des Alters

Thorsdottir et al.⁷⁴ untersuchten speziell den Zusammenhang zwischen dem Alter der ersten Einführung von Kuhmilch zwischen dem 1. und 6. Lebensmonat und dem Vorhandensein von DM Typ 1. In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden jeweils der Anteil der Kinder mit DM Typ 1, die ab einem bestimmten Alter (1., 2., etc. bis 6. Monat) Kuhmilch konsumierten mit dem Anteil der Kontrollen verglichen; ohne signifikanten Zusammenhang. Allerdings umfasste die Studie nur 55 Fälle und 165 Kontrollen und Angaben zu den Fallzahlen in den einzelnen Gruppen wurden nicht publiziert.

Andere Fall-Kontroll-Studien konnten keinen Zusammenhang zeigen zwischen der frühen Einführung von Kuhmilch (ab Geburt, unter 3, 5 bzw. 11 Monaten) und der Inzidenz von DM Typ 1.^{69-71,75}

Relevanz der Art der Tiermilch

Über einen eventuellen Einfluss der Art der Tiermilch kann keine Aussage getroffen werden, da alle Studien, die sich mit DM Typ 1 beschäftigten ausschließlich Kuhmilch untersuchten.

Relevanz verschiedener Zubereitungsarten

In nur einer Studie⁷³ wurde über eine bestimmte Zubereitungsart berichtet, nämlich über die sogenannte C-Milch, einer selbsthergestellten Mischung aus zwei Teilen Getreidewasser und einem Teil Kuhmilch, die in Litauen verbreitet ist. Allerdings wurde kein Vergleich zu reiner Kuhmilch gemacht, deshalb können auch keine Aussagen darüber gemacht werden, ob die Zubereitungsart bzw. verschiedene Verdünnungen einen Einfluss auf die Effekte des DM Typ 1-Risikos haben (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Tiermilch und DM Typ 1

Studie	Stichproben- umfang	Studiendesign Fragestellung/ Intervention	Ergebnisse	Biasrisiko
Savilahti und Saarinen 2009 ⁷⁵	6.209 (45 Fälle, 6164 Kontrollen)	eingebettete Fall- Kontroll-Studie Alter bei Einführung von Kuhmilch	Einführung von Kuhmilch hat keinen sign. Einfluss auf das Risiko für DM Typ 1: <11 Mo: OR 1,01 (95% CI: 0,70-1,48) >11 Mo: OR 0,99 (95% CI: 0,65-1,48)	Unklar
Wahlberg et al. 2006 ⁷⁶	7.208	prospektive Kohortenstudie Kuhmilchkonsum	Mehr Kinder, die im Alter von 1 Jahr 4 Mal täglich oder öfter Kuhmilch konsumierten entwickelten beta-Zell-Autoantikörper GADA als Kinder, die keine Kuhmilch tranken: Multivariate OR 2,6 (95% CI: 1,2-5,7)	Unklar
Sipetic et al. 2005 ⁷¹	136 (68 Fälle, 68 Geschwister- kontrollen)	Fall-Kontroll-Studie Alter bei Einführung von Kuhmilch	Einführung von Kuhmilch <5 Mo mit höherem Risiko für DM Typ 1 assoziiert: adjustierte OR ^a 4,28 (95% CI: 1,44-12,70) nach Kontrolle für weitere Faktoren: kein Zusammenhang mehr	Unklar
Sadauskaite -Kuehne et al. 2004 ⁷³	803 Fälle (517 Schweden, 286 Litauen, Kontrollen NR)	Fall-Kontroll-Studie Kuhmilchkonsum	<u>Schweden</u> : Kuhmilch mit 7 Mo oder später ist möglicherweise protektiv: adjustierte OR ^b 0,62 (95% CI: 0,39-0,99) <u>Litauen</u> : C-Milch-Gabe ab 2 Mo oder später ist protektiv: adjustierte OR 0,62 (95% CI: 0,39-0,98), multivariate OR 0,70 (95% CI: 0,43-1,14)	Unklar
EURODIAB Substudy 2 Study group 2002 ⁷⁰	2.226 (610 Fälle, 1.616 Kontrollen)	Fall-Kontroll-Studie Alter bei Einführung von Kuhmilch	Einführung von Kuhmilch <3 Mo nicht mit höherem Risiko für DM Typ 1 assoziiert: univariate OR 1,15 (95% CI: 0,74-1,81), keine Änderung des Ergebnisses bei Kontrolle für mögliche Confounder*	Unklar

Tabelle 10 (Fortsetzung): Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Tiermilch und DM Typ 1

Studie	Stichprobenumfang	Studiendesign Fragestellung/ Intervention	Ergebnisse	Biasrisiko
Thorsdottir et al. 2000 ⁷⁴	220 (55 Fälle, 165 Kontrollen)	Fall-Kontroll-Studie Kuhmilchkonsum und Alter bei Einführung von Kuhmilch	Kein sign. Zusammenhang zwischen Kuhmilchkonsum im Säuglingsalter und DM Typ 1. Kein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Einführung von Kuhmilch und DM Typ 1.**	Unklar
Bodington et al. 1994 ⁶⁹	393 (209 Fälle, 184 Kontrollen)	Fall-Kontroll-Studie Alter bei Einführung von Kuhmilch	Einführung von Kuhmilch ab Geburt nicht mit höherem Risiko für DM Typ 1 assoziiert: OR 0,98 (95% CI: 0,65-1,47)	Unklar
Verge et al. 1994 ⁷²	475 (217 Fälle, 258 Kontrollen)	Fall-Kontroll-Studie Alter bei Einführung von Kuhmilch	Alter bei Einführung von Kuhmilch nicht mit Risiko für DM Typ 1 assoziiert: adjustierte OR ^c <7 Mo: 1,0 (Referenz) 7-12 Mo: 0,96 (95% CI: 0,63-1,46) >12 Mo: 0,89 (95% CI: 0,48-1,64)	Unklar

DM Typ 1, Diabetes Mellitus Typ 1

OR, Odds Ratio

CI, Konfidenzintervall

Mo, Monate

sign., signifikant

NR, nicht berichtet

GADA, glutamic acid decarboxylase autoantibodies

^a kontrolliert für Stilldauer und Alter bei Einführung von zusätzlicher Milchfütterung

^b kontrolliert für urbane Lebenssituation, Auftreten eines stresserzeugenden Ereignisses oder einer Infektion während der letzten 6 Monate, mütterliche Toxikose während der Schwangerschaft, Neugeborenenengelbsucht während der ersten Lebenswoche, Infektion des Kindes oder Spitalsbehandlung während des ersten Lebensmonats, Frühgeburtenstatus

^c kontrolliert für Ausbildungsgrad der Mutter

* adjustierte OR ist in der Publikation nicht angegeben.

** genaue Daten sind in der Publikation nicht angegeben.

4.4.3 Auswirkungen des Konsums von tierischen Milchprodukten auf DM Typ 1

Im Rahmen dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde nur 1 Fall-Kontroll-Studie identifiziert, die den Zusammenhang zwischen dem Alter bei Einführung von anderen Milchprodukten und dem Risiko für DM Typ 1 untersuchte.⁷² In dieser Studie, mit unklarem Biasrisiko, in der 475 Kinder eingeschlossen waren, konnte kein

Zusammenhang zwischen dem Alter bei Einführung von anderen Milchprodukten und dem Risiko für DM Typ 1 beobachtet werden.⁷² In der Studie wurden allerdings nur die Gruppen unter 6 Monaten, zwischen 6 und 8 Monaten und über 8 Monaten verglichen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von tierischen Milchprodukten und DM Typ 1

Studie	Stichprobenumfang	Studiendesign Fragestellung/ Intervention	Ergebnisse	Biasrisiko
Verge et al. 1994 ⁷²	475 (217 Fälle, 258 Kontrollen)	Fall-Kontroll-Studie Alter bei Einführung von anderen Milchprodukten	Alter bei Einführung von anderen Milchprodukten nicht mit Risiko für DM Typ 1 assoziiert: adjustierte OR ^a <6 Mo: 1,0 (Referenz) 6-8 Mo: 0,93 (95% CI, 0,57-1,50) >8 Mo: 1,17 (95% CI, 0,69-1,98)	Unklar

DM Typ 1, Diabetes Mellitus Typ 1
OR, Odds Ratio
CI, Konfidenzintervall
Mo, Monate

^a kontrolliert für Ausbildungsgrad der Mutter

4.4.4 Auswirkungen des Konsums von Folgemilch auf DM Typ 1

Zum Zusammenhang zwischen Konsum von Folgemilch und Auftreten von DM Typ 1 konnten keine Studien identifiziert werden.

4.4.5 Dosiswirkungsbeziehungen

Es konnte 1 Fall-Kontroll-Studie, die den Einfluss der Menge von Kuhmilch auf das DM Typ 1-Risiko untersuchte, identifiziert werden (siehe Tabelle 12).⁷⁷ Insgesamt wurden in dieser Studie 760 Fälle und 1.871 Kontrollen untersucht; das Durchschnittsalter der Kinder betrug 3 Jahre. Die Studie wurde mit unklarem Biasrisiko beurteilt. Es wurde kein Kuhmilchkonsum mit <200 ml Kuhmilch pro Tag und ≥200 ml Kuhmilch pro Tag verglichen. Dabei konnte beobachtet werden, dass sowohl ein Konsum von <200 ml als auch ein Konsum von ≥200 ml Kuhmilch pro Tag im Vergleich zu keinem Kuhmilchkonsum mit einem geringen Risiko für DM Typ 1 assoziiert war (<200 ml: OR 0,65, 95% CI: 0,49-0,88; ≥200 ml: OR 0,60, 95% CI: 0,46-0,79).⁷⁷ Allerdings wurde in der Studie berichtet, dass der Zusammenhang möglicherweise auf einen Selektionsbias, da die Teilnahmerate der Kontrollen im Vergleich zu den Fällen geringer war, und den höheren Bildungsgrad zurückzuführen ist.

Da beide Dosisgruppen (<200 ml und ≥200 ml Kuhmilch pro Tag) ein geringeres Risiko für DM Typ 1 im Vergleich zu keinem Konsum zeigten, könnte Kuhmilch protektiv wirken. Es kann jedoch derzeit auf Basis einer Fall-Kontroll-Studie keine Aussage über eine sichere Menge an Kuhmilch für Kinder zwischen 17. Lebenswoche und dem vollendeten 3. Lebensjahr abgeleitet werden.

Von Rosenbauer et al. wurden zwei Artikel publiziert, die auf denselben Daten beruhen (siehe Tabelle 12).^{77,78} In dem vorliegenden Bericht wurden nur die Ergebnisse aus der Studie von 2008 angeführt,⁷⁷ da die Stichprobengröße der Kontrollen mit 1.871 im Vergleich zu 630 Kontrollen in der Studie aus 2007 deutlich höher war.

Tabelle 12: Studien über Dosiswirkungsbeziehungen des Konsums von Tiermilch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch mit DM Typ 1

Studie	Stichproben- umfang	Studiendesign Fragestellung/ Intervention	Ergebnisse	Biasrisiko
Kuhmilch				
Rosenbauer et al. 2008 ⁷⁷	2.631 (760 Fälle, 1.871 Kontrollen)	Fall-Kontroll-Studie aktueller Kuhmilchkonsum	Aktueller Kuhmilchkonsum ist mit einem geringeren Risiko für DM Typ 1 assoziiert: adjustierte OR ^a Keine Kuhmilch: 1 (Referenz) <200 ml/Tag: 0,65 (95% CI: 0,49-0,88) ≥200 ml/Tag: 0,60 (95% CI: 0,46-0,79, p<0,001)	Unklar
andere tierische Milchprodukte				
<i>keine Evidenz</i>				
Folgemilch				
<i>keine Evidenz</i>				

DM Typ 1, Diabetes Mellitus Typ 1
OR, Odds Ratio
CI, Konfidenzintervall

^a im multivariaten Regressionsmodell waren folgende Faktoren inkludiert: Gesamtstilldauer, Kuhmilchkonsum, familiäre DM Typ 1-Belastung, sozialer Status, Alter der Mutter, Wohnungswechsel, Anzahl der Kinder, Geburtsgewicht

4.5 Sonstige Endpunkte (Wachstum, Entwicklung, Allergie)

Wachstum

Säuglinge verdoppeln in den ersten 4 bis 5 Lebensmonaten das Geburtsgewicht und sind deshalb auf eine hohe Nährstoffversorgung angewiesen.⁷⁹

Retrospektive Kohortenstudien zeigen, dass die Milchaufnahme positiv mit der Körpergröße assoziiert ist; Milchprodukte scheinen weniger Einfluss auf das Körperwachstum zu nehmen.⁸⁰ Die Mechanismen sind bisher noch unklar. Die Entwicklung von gestillten und nicht gestillten Säuglingen verläuft zum Teil sehr unterschiedlich. Studien zeigen, dass gestillte Säuglinge in den ersten Lebenswochen schneller wachsen und an Gewicht zunehmen als nicht gestillte Säuglinge. Nach 4-5 Monaten zeigen gestillte Säuglinge jedoch eine deutlich langsamere Gewichtszunahme.^{81,82} Dies lässt sich einerseits durch Unterschiede hinsichtlich der Energiezufuhr erklären, andererseits könnten jedoch andere Faktoren wie z.B. Proteinmenge, Proteinqualität oder diverse Wachstumsfaktoren dazu beitragen.⁸³ In einer prospektiven Kohortenstudie von Chellakooty et al. konnten Insulin-like Growth Factor I Konzentrationen nur einen geringen Teil der Wachstumsunterschiede in der Studienpopulation (n=942) erklären.⁸⁴ Auch Plasmainsulinkonzentrationen⁸³ oder unterschiedliche Stoffwechselraten⁸⁵ könnten möglicherweise eine Rolle im Körperwachstum spielen. Darüber hinaus wurden signifikante Effekte einer höheren Proteinaufnahme auf die Wachstumsentwicklung (Körpergewicht, Körpergewicht für Körpergröße und Body-Mass-Index [BMI]) während der ersten 12 Lebensmonate beobachtet.⁸⁶ Ergebnisse der NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) Studie zeigten keine Auswirkungen der Gesamteiproteinaufnahme von Kindern im Alter zwischen 24 und 59 Monaten auf die Körpergröße.⁸⁰

Zur Beurteilung des Gewichts bzw. Wachstums bei Kindern können unterschiedliche Parameter herangezogen werden. Von der WHO wurden im Rahmen der Multicenter Growth Reference Study (MGRS) Standards zur Beurteilung des Wachstums von gesunden und optimal ernährten, d.h. mindestens 4 Monate ausschließlich gestillten Kindern, bei denen spätestens ab 6 Monaten Beikost eingeführt wurde, entwickelt. Um das Gewicht bzw. Wachstum der Kinder zu beurteilen, können unter anderem die Parameter Größe für Alter, Gewicht für Alter und Gewicht für Größe angewendet werden. Auch der BMI stellt einen wichtigen Parameter dar. Er errechnet sich aus dem Gewicht (in kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (in Meter). Die Parameter sind je nach Geschlecht in Form von altersabhängigen Wachstumskurven bzw. -tabellen dargestellt und entweder als Perzentile oder Standard Deviation Scores (SDS, z-Score) angegeben. Es zeigt sich, dass ausschließlich gestillte Kinder in den ersten

Lebensmonaten an Gewicht den nicht gestillten Kindern voraus sind, nach dem Alter von 6 Monaten flacht die Kurve der gestillten Kinder ab.^{81,82}

Entwicklung

Für die Einschätzung der psychomotorischen Entwicklung stehen verschiedene Entwicklungstests zur Verfügung. Ein bewährter Test ist beispielsweise der Griffiths-Test. Mit den Griffiths-Entwicklungsskalen kann der Entwicklungsstand von Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten insgesamt sowie differenziert nach den fünf Funktionsbereichen (a) Motorik, (b) Persönlich-Sozial, (c) Hören und Sprechen, (d) Auge und Hand sowie (e) Leistungen festgestellt werden. Mit Hilfe des Tests wird dabei sowohl ein Gesamt-Entwicklungsquotient als auch ein Entwicklungsquotient für jede Unterskala errechnet. Durch wiederholte Untersuchungen ist eine Beurteilung des Entwicklungsverlaufs möglich.⁸⁷ Die Durchführung eines jeden Entwicklungstests ist aufwändig und erfordert einen erfahrenen Untersucher. Das Kind muss gesund, wach und bereit zur Mitarbeit sein.

Allergie

Die Nahrungsmittelallergie ist eine immunologische Reaktion auf kleinste Mengen bestimmter Nahrungsmittelbestandteile. Nahrungsmittelallergien nehmen in allen Industrieländern zu.⁸⁸ Die Prävalenz, ermittelt durch orale Provokationstests, liegt zwischen 1% und 10,8%.⁸⁹ Häufig sind Kinder betroffen. Bei 1- bis 3-Jährigen liegt die durch orale Provokationstests ermittelte Prävalenz bei 6-8%.⁹⁰

Kuhmilch zählt zu den häufigsten Auslösern von Unverträglichkeitsreaktionen.⁹¹ Eine Kuhmilchallergie manifestiert sich oft sehr früh im Leben, die Häufigkeit nimmt mit dem Alter aber wieder ab. Bei 85% der Kuhmilchallergiker ist nach 3 Jahren eine Reaktion auf Kuhmilch nicht mehr nachweisbar.⁹²

Die genaue Ätiologie von Nahrungsmittelallergien ist noch unklar. Eindeutig belegt ist ein erhöhtes Allergierisiko für Kinder bei familiärer Vorbelastung. So ist laut S3-Leitlinie für Allergieprävention für Kinder mit genetischer Vorbelastung ausschließliches Stillen in den ersten 4 Lebensmonaten und falls nicht möglich, hypoallergene Nahrung empfohlen.⁹³ Neben genetischen Ursachen haben unter anderem auch Umwelteinflüsse, Hygienemaßnahmen und Ernährung einen Einfluss.⁹⁴ Es gibt auch Hinweise darauf, dass der Fettgehalt der Kuhmilch sowie die Art des Milchprodukts einen Einfluss auf die Entstehung von allergischem Asthma und allergischer Rhinitis haben.⁹⁵ Von Ehrenstein et al. beobachteten, dass Vollfettmilch im Vergleich zu Halbfettmilch mit einem geringeren Risiko für Asthma und Heuschnupfen assoziiert war.⁹⁶

Die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie veröffentlichte 2008 überarbeitete Empfehlungen für die Allergieprävention. Aufgrund von fehlender Evidenz wurde die Empfehlung zur Meidung von potenten Nahrungsmittelallergenen im 1. Lebensjahr aufgehoben.⁹³ Aus allergologischer Sicht können tierische Milch und

Milchprodukte folglich bereits im 1. Lebensjahr, ab Beginn der Beikosteneinführung, gegeben werden.

4.5.1 Sonstige Endpunkte: Key points

Wachstum

- Ein RCT mit Daten von 100 Kindern bis zu einem Alter von 24 Monaten belegt keinen signifikanten Unterschied in den Wachstumsparametern zwischen dem Konsum von Kuhmilch und eisenangereicherter Folgemilch. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Die Evidenz bezüglich Dosiswirkungsbeziehung ist unzureichend.
- Bezüglich der Relevanz des Alters konnte keine Evidenz gefunden werden.
- Es konnte keine Evidenz über die Auswirkung des Konsums von Milchprodukten auf das Wachstum der Kinder gefunden werden.

Entwicklung

- Ein RCT mit Daten von 100 Kindern zeigt keine signifikanten Unterschiede in den Griffiths-Entwicklungsquotienten im Vergleich von Kuhmilch und eisenangereicherter Folgemilch zwischen 6 und 18 Monaten. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Bezüglich Dosiswirkungsbeziehung und der Relevanz des Alters konnte keine Evidenz gefunden werden.
- Es konnte keine Evidenz über die Auswirkung des Konsums von Milchprodukten auf die Entwicklung der Kinder gefunden werden.

Allergie

- Eine prospektive Kohortenstudie mit Daten von mehr als 600 Kindern belegt ein höheres Risiko für das Auftreten von Ekzemen durch eine Einführung von Tiermilch nach dem 6. Monat im Vergleich zu einer früheren Einführung. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Eine prospektive Kohortenstudie mit Daten von mehr als 2.800 Kindern belegt keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Einführung von

Milchprodukten mit Arzt-diagnostizierten oder symptomatischen Ekzemen während der ersten 4 Lebensjahre. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.

- Bezüglich Dosiswirkungsbeziehung belegt eine prospektive Kohortenstudie mit Daten von mehr als 2.900 Kindern ein signifikant geringeres Risiko für Asthma im Alter von 3 Jahren bei täglichem Vollmilchkonsum im Alter von 2 Jahren im Vergleich zu seltenem Konsum. Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Die Evidenz für tierische Milchprodukte ist unzureichend.

Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: Tierischer Milchkonsum Wachstum (Anthropometrie)

Anzahl der Studien, Studiendesign	Stichprobengröße	Biasrisiko	Konsistenz	Direktheit	Präzision	Zusammenfassung der Ergebnisse	Stärke der Evidenz
Kuhmilch							
1 RCT	100	unklar ^a	N/A	nein ^b	N/A	keinen signifikanten Unterschied in den Wachstumsparametern zwischen Kuhmilch und eisenangereicherter Folgemilch nach 12, 18 und 24 Monaten	niedrig
andere tierische Milchprodukte							
<i>keine Evidenz</i>							
Folgemilch							
<i>siehe Kuhmilch</i>							
Alterseffekte							
<i>keine Evidenz</i>							
Dosiswirkungsbeziehungen							
1 retrospektive Kohortenstudie	1.493	unklar ^c	N/A	ja	ja	höherer Milchkonsum ist mit höheren BMI-Perzentilen assoziiert	unzureichend

N/A, nicht anwendbar; RCT, randomisiert kontrollierte Studie; BMI, Body-Mass-Index

^a keine Intention-to-treat Analyse trotz Drop-Out

^b nur sozial benachteiligte Schicht untersucht

^c nicht nachvollziehbar, ob TeilnehmerInnen der Studie aus derselben Population und Zielgruppe rekrutiert wurden

Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: Tierischer Milchkonsum und Entwicklung (Psychomotorik)

Anzahl der Studien, Studiendesign	Stichprobengröße	Biasrisiko	Konsistenz	Direktheit	Präzision	Zusammenfassung der Ergebnisse	Stärke der Evidenz
Kuhmilch							
1 RCT	100	unklar ^a	N/A	nein ^b	N/A	Bis zu einem Alter von 18 Mo keine signifikanten Unterschiede in den Griffiths-Gesamt-Entwicklungsquotienten zwischen Kuhmilch und eisenangereicherter Folgemilch. Bis zu einem Alter von 24 Mo größere Senkung des Gesamt-Entwicklungsquotienten sowie der Entwicklungsquotienten der Unterskala „Persönlich-Sozial“ in der Kuhmilchgruppe	niedrig
andere tierische Milchprodukte							
<i>keine Evidenz</i>							
Folgemilch							
<i>siehe Kuhmilch</i>							
Alterseffekte							
<i>keine Evidenz</i>							
Dosiswirkungsbeziehungen							
<i>keine Evidenz</i>							

N/A, nicht anwendbar; RCT, randomisiert kontrollierte Studie; Mo, Monate

^a keine Intention-to-treat Analyse trotz Drop-Out

^b nur sozial benachteiligte Schicht untersucht

Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz: Tierischer Milchkonsum und Allergien (Asthma, Giemen, Ekzeme)

Anzahl der Studien, Studiendesign	Stichproben-größe	Biasrisiko	Konsistenz	Direktheit	Präzision	Zusammenfassung der Ergebnisse	Stärke der Evidenz
Kuhmilch							
<i>keine Evidenz</i>							
andere tierische Milchprodukte							
<i>keine Evidenz</i>							
Folgemilch							
<i>keine Evidenz</i>							
Alterseffekte (Kuhmilch)							
1 Prospektive Kohortenstudie	642	unklar ^a	N/A	ja	ja	Einführung von Tiermilch nach dem 6. Mo im Vergleich zu einer Einführung vor dem 6. Mo führte zu einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten von Ekzemen	niedrig
Alterseffekte (andere tierische Milchprodukte)							
1 Prospektive Kohortenstudie	2.814	unklar ^a	N/A	ja	ja	Alter bei Einführung von Milchprodukten nicht mit Arzt-diagnostizierten Ekzemen / symptomatischen Ekzemen assoziiert	niedrig
Dosiswirkungsbeziehungen (Kuhmilch)							
1 Prospektive Kohortenstudie	2.978	unklar ^b	N/A	ja	ja	Bei täglichem vs. seltenem Vollmilch-Konsum signifikant geringere OR für Asthma beobachtbar. Keine Zusammenhänge zwischen Konsumhäufigkeit von Half fettmilch und Asthma. Keine Zusammenhänge zwischen Konsumhäufigkeit von Voll- bzw. Half fettmilch mit Giemen.	niedrig
Dosiswirkungsbeziehungen (andere tierische Milchprodukte)							
1 Prospektive Kohortenstudie	2.978	unklar ^b	N/A	ja	ja	Bei täglichem Milchproduktkonsum vs. ≤5 T/Wo signifikant geringere ORs für Giemen beobachtbar. Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Konsumhäufigkeit von Milchprodukten und Asthma.	unzureichend

N/A, nicht anwendbar; T, Tage; Wo, Woche; Mo, Monat; OR, Odds Ratio

^a Verteilung der prognostischen Faktoren nicht ausreichend beschrieben.

^b Verteilung der prognostischen Faktoren nicht beschrieben.

4.5.2 Auswirkungen des Konsums von Tiermilch auf sonstige Endpunkte

Es konnte ein in 2 Artikeln beschriebener, mit unklarem Biasrisiko beurteilter RCT identifiziert werden, der die Auswirkungen des Konsums von Tiermilch auf das Wachstum⁴¹ und die Entwicklung²⁰ untersuchte. In die Studie wurden 100 Kinder im Alter von 6 bis 8 Monaten eingeschlossen, die bereits Kuhmilch erhielten. Mittels Blockrandomisierung wurden die Kinder in eine von zwei Gruppen zugeteilt und erhielten bis zu einem Alter von 18 Lebensmonaten entweder Kuhmilch oder eisenangereicherte Folgemilch. Danach erhielten beide Gruppen bis zu einem Alter von 24 Monaten wieder Kuhmilch. Die StudienteilnehmerInnen lebten in sozial benachteiligten Bezirken, daher ist ein zusätzlicher sozioökonomischer bedingter Einfluss nicht auszuschließen. Die eisenangereicherte Folgemilch wurde den TeilnehmerInnen kostenfrei zur Verfügung gestellt. Jene Eltern, die ihrem Kind weiterhin Kuhmilch gaben, bekamen eine monatliche Abgeltung entsprechend der Kosten einer täglichen Milchmenge von 500 ml.

Die Ergebnisse in Bezug auf das Wachstum zeigten, dass sowohl Kinder der Kuhmilch-Gruppe als auch Kinder der Gruppe mit eisenangereicherter Folgemilch ein zufriedenstellendes Wachstum hatten. Es konnten keine Unterschiede in den z-Scores für die Parameter Gewicht für Alter, Größe für Alter und Gewicht für Größe zwischen den Gruppen nach 12, 18 oder 24 Monaten beobachtet werden.⁴¹

Die Beurteilung der Auswirkung des Kuhmilchkonsums auf die Entwicklung der Kinder erfolgte anhand der Griffiths-Entwicklungsskalen. Der Gesamt-Entwicklungsquotient sank bis zum 18. Lebensmonat im Vergleich zum 6. Lebensmonat sowohl in der Kuhmilch-Gruppe (-8,3 Punkte; $p=0,002$) als auch in der Gruppe mit eisenangereicherter Folgemilch (-6,7 Punkte; $p=0,02$). Zwischen den Gruppen gab es dabei keine signifikanten Unterschiede in dieser sozial benachteiligten Population. Die Entwicklungsquotienten nahmen auch bis zu einem Alter von 24 Monaten in beiden Gruppen weiter ab, beide erhielten in diesem Zeitraum ausschließlich Kuhmilch. Kinder der ursprünglichen Kuhmilchgruppe verzeichneten im Zeitraum von sechs bis 24 Monaten eine größere Reduktion im Gesamt-Entwicklungsquotienten verglichen mit Kindern, die zuvor eisenangereicherte Folgemilch konsumierten (-14,7 vs. -9,3; $<0,02^n$). Diese signifikant unterschiedliche Reduktion zeigte sich auch in der Unterskala „Persönlich-Sozial“ (-19 vs. -10 Punkte; $p=0,02$) (siehe Tabelle 16).²⁰

Relevanz des Alters

Zum Konsum von Tiermilch wurde eine prospektive Kohortenstudie mit unklarem Biasrisiko inkludiert, die den Zusammenhang des Alters bei der Einführung von Tiermilch (vor bzw. nach dem 6. Lebensmonat) mit der Entwicklung von Asthma,

ⁿ In der Publikation sind widersprüchliche Angaben zum p-Wert enthalten: im Text ($p<0,02$) anders als in der Grafik ($p=0,02$) und anders als in der Tabelle ($p=0,036$)

Giemen und Ekzemen bei 642 Kindern im Alter von 5,5 Jahren untersuchte.⁹⁷ Der Allergiestatus der Eltern und Kinder wurde mittels Skin-Prick-Test für übliche Luftallergene erhoben. Weiters wurden standardisierte Interviews (zweimal während der Schwangerschaft und danach bei den Kindern im Alter von 8 Wochen und jährlich zwischen 1. und 5. Lebensjahr) durchgeführt. Abgefragt wurde dabei die familiäre Belastung bezüglich Asthma und Allergien, Meinung der Mutter bezüglich Ekzem und Asthmastatus, Stillgewohnheiten sowie die Einführung bestimmter Nahrungsmittel.⁹⁷ Eine späte Einführung von Tiermilch nach dem 6. Monat führte im Vergleich zur Einführung vor dem 6. Monat zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Ekzemen (kontrollierte OR 1,7; 95% CI: 1,1-2,5). Analysen, die mit getrennten Strata für elterlichen Allergiestatus durchgeführt wurden, zeigten keine anderen Ergebnisse. Die Analysen wurden auch für elterlichen Allergiestatus und Asthma kontrolliert. Zwischen dem Alter der Einführung von Kuhmilch und der Prävalenz von Giemen oder Atopie konnten keine signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden.⁹⁷

Relevanz der Art der Tiermilch und verschiedener Zubereitungsarten

Über einen eventuellen Einfluss der Art der Tiermilch sowie verschiedener Zubereitungsarten kann keine Aussage getroffen werden, da alle Studien, die sich mit sonstigen Endpunkten beschäftigten, ausschließlich Kuhmilch untersuchten.

Tabelle 16: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Tiermilch und Wachstum, Entwicklung oder Allergien

Studie	Stichprobenumfang	Studiendesign Intervention/ Vergleich	Ergebnisse	Biasrisiko
Wachstum (Anthropometrie)				
Daly et al. 1996* ⁴¹	100 Kinder (eisenangereicherte Folgemilch: 50 Kuhmilch: 50)	RCT Vergleich eisenangereicherte Folgemilch vs. Kuhmilch über 12 Mo (6.-18. Mo) danach beide Gruppen Kuhmilch bis zum 24. Mo	Keine sign. Unterschiede in den z-Scores für die Parameter Gewicht für Alter, Größe für Alter und Gewicht für Größe zwischen den Gruppen nach 12, 18 oder 24 Mo	Unklar
Entwicklung				
Williams et al. 1999* ²⁰	100 Kinder (eisenangereicherte Folgemilch: 50 Kuhmilch: 50)	RCT Vergleich eisenangereicherte Folgemilch vs. Kuhmilch über 12 Mo (6.-18. Mo) danach beide Gruppen Kuhmilch bis zum 24. Mo	Griffiths Gesamt-Entwicklungsquotient** sank in beiden Gruppen; zwischen 6.-18. Mo keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen; zwischen 6.-24. Mo größere Reduktion in der Kuhmilchgruppe verglichen mit der Gruppe mit eisenangereicherter Folgemilch (-14,7 vs. -9,3 Punkte; p<0,02)	Unklar

Tabelle 16 (Fortsetzung): Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von Tiermilch und Wachstum, Entwicklung oder Allergien

Studie	Stichproben- umfang	Studiendesign Intervention/ Vergleich	Ergebnisse	Biasrisiko
Allergien				
Zutavern et al. 2003 ⁹⁷	642	Prospektive Kohortenstudie Alter bei Einführung von Milchprodukten (<6 Mo vs. ≥6 Mo)	Einführung von Kuhmilch nach 6. Mo mit erhöhtem Risiko für Auftreten von Ekzemen assoziiert kontrollierter OR 1,7 (95%CI: 1,1-2,5)	Unklar

CI, Konfidenzintervall
Mo, Monate
OR, Odds Ratio
vs., versus
sign., signifikant

*Daly et al. (1996) und Williams et al. (1999) untersuchten die gleiche Studienpopulation, aber berichten über unterschiedliche Parameter.

** Mit den Griffiths Entwicklungsskalen lässt sich der Gesamt-Entwicklungsquotient sowie die Entwicklungsquotienten der Unterskalen (Motorik, Persönlich-Sozial, Hören und Sprechen, Auge und Hand sowie Leistungen) feststellen.

4.5.3 Auswirkungen des Konsums von tierischen Milchprodukten auf sonstige Endpunkte

Keine Evidenz wurde zum Zusammenhang von Konsum von tierischen Milchprodukten und dem Wachstum und der Entwicklung gefunden.

Relevanz des Alters

Zum Konsum von tierischen Milchprodukten wurde eine prospektive Kohortenstudie mit unklarem Biasrisiko inkludiert, die den Zusammenhang des Alters bei der Einführung von Milchprodukten mit der Entwicklung von Ekzemen während der ersten vier Lebensjahre bei 2.814 Kindern untersuchte.⁹⁸ Die Eltern wurden dabei jährlich befragt, ob bei ihrem Kind in den letzten zwölf Monaten von einem Arzt die Diagnose Ekzeme gestellt wurde, sowie ob ihr Kind innerhalb der letzten zwölf Monate juckende Ekzeme im Gesicht, am Nacken, an den Extremitäten, an den Händen, an den Füßen oder am Rumpf hatte. In der Publikation wurde sowohl eine Interventionsgruppe als auch eine Nicht-Interventionsgruppe beschrieben. In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit konnten jedoch nur Daten der Nicht-Interventionsgruppe herangezogen werden, da Kinder in der Interventionsgruppe alle ein erhöhtes Risiko für allergische Erkrankungen hatten. In der Nicht-Interventionsgruppe wurden sowohl Kinder ohne familiäre Vorbelastung für Allergien als auch jene Kinder, bei denen eine Teilnahme in der Interventionsgruppe von den Eltern nicht erwünscht war, eingeschlossen. Bei rund einem Drittel der Kinder (32,7%) lag eine familiäre Vorbelastung für Allergien vor (siehe Tabelle 17).

Das Alter der Einführung von Milchprodukten wurde in die Kategorien 0-4 Monate, 5-6 Monate, 6-12 Monate und >12 Monate eingeteilt. In der Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Einführung von Milchprodukten und Ekzemen (weder vom Arzt diagnostizierte noch symptomatische) beobachtet werden.⁹⁸

Tabelle 17: Studien über den Zusammenhang zwischen Konsum von tierischen Milchprodukten und Wachstum (Anthropometrie), Entwicklung (Psychomotorik) oder Allergien

Studie	Stichprobenumfang	Studiendesign Intervention/Vergleich	Ergebnisse	Biasrisiko
Wachstum (Anthropometrie)				
<i>keine Evidenz</i>				
Entwicklung (Psychomotorik)				
<i>keine Evidenz</i>				
Allergien				
Filipiak et al. 2007 ⁹⁸	2.814* (0-4 Mo: 126 5-6 Mo: 637 6-12 Mo: 1.862 >12 Mo: 154)**	Prospektive Kohortenstudie Alter bei Einführung von Milchprodukten	Alter bei Einführung von Milchprodukten ist nicht mit Arzt-diagnostizierten Ekzemen / symptomatischen Ekzemen assoziiert: kontrollierte OR 0-4 Mo: 1,0 (Referenz) 5-6 Mo: 0,78 (95% CI: 0,42-1,45) / 0,70 (95% CI: 0,40-1,23) 6-12 Mo: 0,96 (95% CI: 0,54-1,71) / 0,76 (95% CI: 0,44-1,30) >12 Mo: 1,59 (95% CI: 0,81-3,13) / 1,37 (95% CI: 0,71-2,65)	Unklar

OR, Odds Ratio
CI, Konfidenzintervall
Mo, Monate

* In diese systematische Übersichtsarbeit wurde nur die „nonintervention subgroup“ berücksichtigt.

** Differenz zur Gesamtsumme ergibt sich aufgrund fehlender Information zur Exposition

4.5.4 Auswirkungen des Konsums von Folgemilch auf sonstige Endpunkte

Die Auswirkungen des Konsums von Kuhmilch und Folgemilch wurden bereits im Kapitel 4.5.1 Konsum von tierischer Milch auf die Endpunkte Wachstum und Entwicklung beschrieben (siehe Tabelle 17).

4.5.5 Dosiswirkungsbeziehungen

Die Dosiswirkungsbeziehung wurde in insgesamt zwei Studien beschrieben – eine in Bezug auf das Wachstum und eine in Bezug auf Allergien.^{95,99} Beide Studien untersuchten dabei sowohl den Einfluss von Kuhmilch als auch tierischer Milchprodukte. Bezüglich Entwicklung wurde keine Evidenz gefunden (Tabelle 18).

Wachstum (Anthropometrie, BMI)

Eine retrospektive Kohortenstudie, mit unklarem Biasrisiko, analysierte den Einfluss von Kuhmilch und anderen tierischen Milchprodukten auf die Entwicklung des BMI.⁹⁹ Zwischen den Jahren 1999 und 2004 wurden sechs Erhebungen durchgeführt, deren Daten zusammengefasst analysiert wurden. Insgesamt wurden 1.493 Kinder im Alter zwischen 2 und 4 Jahren untersucht.⁹⁹

Eine multivariate Regression, kontrolliert für Geburtsgewicht und Ethnizität, zeigte, dass sowohl die konsumierte Milchmenge in Gramm ($\beta=1,2$ pro 100 g; $p<0,005$) als auch die Gesamtaufnahme an Milchprodukten in kJ ($\beta=0,4$ pro 100 kJ; $p<0,001$) positiv mit den BMI-Perzentilen bei 2-4 jährigen Kindern korreliert.

Kinder in der Quartile mit dem höchsten Milchkonsum (Quartile 4: >250 g) hatten dabei einen höheren BMI als jene Kinder in den anderen Quartilen^o ($\beta=7,1-12,8$; $\beta=6,3-11,8^p$; $p<0,05$). Die verschiedenen BMI-Werte für die einzelnen Quartile sind allerdings in der Publikation nicht angegeben.

Beim Konsum von tierischen Milchprodukten waren die Zusammenhänge mit dem BMI weniger konsistent als beim Konsum von Kuhmilch. Jene Kinder in der Quartile mit der höchsten Aufnahme an Milchprodukten (in kJ) hatten einen höheren BMI als Kinder mit einer Aufnahme in den untersten zwei Quartilen ($\beta=7,5-8,0$; $p<0,01$). Nach Berücksichtigung der Gesamtenergieaufnahme sowie des Geburtsgewichts und der Ethnizität waren nur noch zwischen Quartil 4 und Quartil 2 signifikante Unterschiede ($\beta=7,0$; $p<0,01$) beobachtbar.

Allergie (Giemen und Asthma)

Eine prospektive Kohortenstudie, mit unklarem Biasrisiko, untersuchte den Einfluss der Konsumhäufigkeit von Vollmilch, Halbfettmilch und Milchprodukten von 2.978 Kindern im Alter von 2 Jahren auf die Entwicklung von Asthma und Giemen im Alter von drei Jahren.⁹⁵ Die Erhebungen zu respiratorischen und allergischen Symptomen sowie Risikofaktoren wurden im letzten Trimester der Schwangerschaft, drei Monate nach der Geburt sowie im Alter von 1, 2 und 3 Jahren des Kindes durchgeführt. Bei täglichem Vollmilchkonsum war im Vergleich zu seltenem Konsum eine signifikant

^o Quartile 1: 0 g, Quartile 2: 1-150 g, Quartile 3: 151-250 g, Quartile 4: >250 g

^p kontrolliert für Gesamtenergieaufnahme, Geburtsgewicht und Ethnizität

geringere OR für jemals diagnostiziertes Asthma (OR 0,54, 95% CI: 0,34-0,88) und kürzlich diagnostiziertes Asthma (OR 0,53, 95% CI: 0,30-0,92) in einem logistischen Regressionsmodell, kontrolliert für verschiedene Nahrungsmittel und Confounder zu beobachten. Die OR für kürzlich diagnostiziertes Giemen lag bei dreijährigen Kindern, die im Alter von 2 Jahren täglich versus ≤ 5 Tage pro Woche Milchprodukte konsumierten bei 0,68 (95% CI: 0,54-0,86). Da weniger als 5% der TeilnehmerInnen angaben, selten Milchprodukte zu konsumieren, wurden für die Auswertung der Milchprodukte die Kategorien „regelmäßiger Konsum“ (1-5 Tage pro Woche) und „seltener Konsum“ (<1 Mal pro Woche) auf ≤ 5 Tage pro Woche zusammengefasst.

Keine signifikanten Zusammenhänge konnten bei den Vergleichen anderer Häufigkeiten des Vollmilch-, Halbfettmilch- und Milchproduktekonsums mit Giemen und Asthma beobachtet werden.⁹⁵

Tabelle 18: Studien über Dosiswirkungsbeziehungen des Konsums von Tiermilch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch mit Wachstum (Anthropometrie), Entwicklung (Psychomotorik) oder Allergien

Studie	Stichprobenumfang	Studiendesign Fragestellung/ Intervention	Ergebnisse	Biasrisiko
Wachstum (Anthropometrie)				
Kuhmilch				
Wiley, 2010 ⁹⁹	1.493 Kinder (2-4 Jahre)	retrospektive Kohortenstudie Milchkonsum (in g), (Q1 bis Q4)	Höherer BMI in Q4 vs. Q1-Q3 ($\beta=7,1-12,8$ bzw. $\beta=6,3-11,8^{**}$; $p<0,05$).	Unklar
andere tierische Milchprodukte				
Wiley, 2010 ⁹⁹	1.493 Kinder (2-4 Jahre)	retrospektive Kohortenstudie Aufnahme an Milchprodukten (in kJ), (Q 1 bis Q4)	Höherer BMI in Q4 vs. Q1-Q2 ($\beta=7,5-8,0$; $p<0,01$) zusätzlich kontrolliert für Gesamtenergieaufnahme: höherer BMI in Q4 vs. Q2 ($\beta=7,0$; $p<0,01$)	Unklar
Folgemilch				
<i>keine Evidenz</i>				

Tabelle 18 (Fortsetzung): Studien über Dosiswirkungsbeziehungen des Konsums von Tiermilch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch mit Wachstum (Anthropometrie), Entwicklung (Psychomotorik) oder Allergien

Studie	Stichprobenumfang	Studiendesign Fragestellung/ Intervention	Ergebnisse	Biasrisiko
Allergie (Asthma, Giemen)				
Kuhmilch				
Wijga et al., 2003 ⁹⁵	2.978 (n nach Gruppen NR)	Prospektive Kohortenstudie Vollmilch, Half fettmilch Konsumhäufigkeit: täglich (6-7 T/Wo) vs. selten (<1 T/Wo), regelmäßig (1-5 T/Wo) vs. selten (<1 T/Wo)	täglicher vs. seltener Vollmilch-Konsum negativ mit „jemals diagnostiziertem Asthma“ assoziiert; OR 0,54 (95% CI: 0,34-0,88) und negativ mit „kürzlich diagnostiziertem Asthma“ assoziiert; OR 0,53 (95% CI: 0,30-0,92) kein Zusammenhang zw. Konsumhäufigkeit an Half fettmilch und Asthma kein Zusammenhang zw. Konsumhäufigkeit an Voll- und Half fettmilch und Giemen	Unklar
andere tierische Milchprodukte				
Wijga et al., 2003 ⁹⁵	2.978 (n nach Gruppen NR)	Prospektive Kohortenstudie Konsumhäufigkeit: täglich (6-7 T/Wo) vs. ≤5 T/Wo*	täglicher vs. ≤5 T/Wo Konsum von Milchprodukten negativ mit „kürzlich diagnostiziertem Giemen“ assoziiert; OR 0,68 (95% CI: 0,54-0,86) Keine sign. Zusammenhänge mit Asthma	Unklar
Folgemilch				
<i>keine Evidenz</i>				

BMI, Body-Mass-Index
Q, Quartile
OR, Odds Ratio
CI, Konfidenzintervall
T, Tage
Wo, Woche
vs., versus
sign., signifikant
kJ, Kilojoule

* Da weniger als 5% der TeilnehmerInnen angaben, selten Milchprodukte zu konsumieren, wurden die Kategorien „regelmäßiger Konsum“ (1-5 T/Wo) und „seltener Konsum“ (<1 x/Wo) zusammengefasst.

** kontrolliert für Gesamtenergieaufnahme, Geburtsgewicht und Ethnizität

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Evidenz

5.1.1 Gesundheitliche Auswirkungen des Kuhmilchkonsums

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Übersichtsarbeit sind die gesundheitlichen Auswirkungen von Kuhmilchkonsum bei gesunden, termingeborenen Säuglingen und Kleinkindern bis zum 3. Lebensjahr. Die Ergebnisse der identifizierten Studien deuten darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Kuhmilch und dem Auftreten von Eisenmangelanämie gibt. Im Vergleich zum Konsum von Folgemilch war der Kuhmilchkonsum zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat häufiger mit dem Auftreten von Eisenmangelanämie verbunden. Die Evidenz dieser Studien wurde als niedrig eingestuft, da die Ergebnisse aus Studien mit methodischen Schwächen stammen und vorrangig Säuglinge und Kleinkinder aus sozial benachteiligten Schichten untersucht wurden. Letzteres schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein.

Ebenfalls im Zusammenhang mit Kuhmilchkonsum werden gastrointestinale Blutungen diskutiert. Ein erhöhter gastrointestinaler Blutverlust kann zur Entstehung von Eisenmangel und Eisenmangelanämie beitragen. Ein Zusammenhang zwischen Kuhmilchkonsum und gastrointestinalen Blutungen ab einem Alter von 6 Monaten konnte in den eingeschlossenen Studien allerdings nicht gezeigt werden. Die diesbezügliche Evidenz ist niedrig.

In Bezug auf das Auftreten von DM Typ 1 konnte kein Zusammenhang mit Kuhmilchkonsum gefunden werden. Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Außerdem wurde in den identifizierten Studien bei der Rekrutierung der Kontrollen die genetische Prädisposition nicht berücksichtigt. Die Kontrollen wurden aus der Bevölkerung mit niedrigem genetischem Risiko für die Entwicklung von DM Typ 1 ausgewählt. Weiters wurde der beobachtete Effekt von Kuhmilch auf das Risiko für DM Typ 1 nicht für die familiäre DM Typ 1-Belastung kontrolliert und bei der Datenauswertung der HLA-Typ der TeilnehmerInnen nicht weiter berücksichtigt.

In Hinblick auf das Wachstum konnte kein Unterschied zwischen Kuhmilch und eisenangereicherter Folgemilch bis zu einem Alter von 2 Jahren gezeigt werden. Die Stärke der Evidenz ist niedrig, da nur ein RCT identifiziert werden konnte. Ebenfalls niedrig ist die Evidenz bezüglich negativer Auswirkungen von Kuhmilchkonsum auf die kindliche Entwicklung. Ein RCT zeigte keine Unterschiede im Griffiths-

Entwicklungsquotient zwischen 6 und 18 Monaten in der Kuhmilchgruppe im Vergleich zur eisenangereicherten Folgemilch.

Keine Evidenz konnte hingegen hinsichtlich allergischer Erkrankungen (Asthma, Giemen, Ekzeme) gefunden werden.

Relevanz des Alters

Aussagen über eine kritische Lebensperiode, in der der Kuhmilchkonsum bedenklich ist, bzw. eines Alterszeitpunkts, ab dem ein Konsum als unbedenklich eingestuft werden kann, sind auf Basis der vorliegenden Evidenz derzeit nicht eindeutig möglich.

Die Evidenz für die Endpunkte Eisenmangelanämie, gastrointestinale Blutungen und Ekzeme ist als niedrig einzustufen, das heißt neue Studien können mit großer Wahrscheinlichkeit die Einschätzung des Effekts verändern. Der Konsum von Kuhmilch vor dem 6. Lebensmonat ist jedoch häufiger mit Eisenmangelanämie assoziiert. Der Kuhmilchkonsum nach dem 6. Monat führte in einer prospektiven Kohortenstudie zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Ekzemen. Die Einführung von Kuhmilch ab einem Alter von 6 Monaten scheint jedoch keine negativen Auswirkungen auf gastrointestinale Blutungen zu haben. Die Evidenz über mögliche Alterseffekte bezüglich DM Typ 1 ist unzureichend und hinsichtlich des Wachstums und der kindlichen Entwicklung liegt keine Evidenz vor.

Dosiswirkungsbeziehungen

Die Frage, ob es einen Mengenbereich gibt, der als sicher bezeichnet werden kann, ist mit der vorliegenden Evidenz schwer beantwortbar. Eine Kuhmilchaufnahme über 500 g pro Tag wurde mit einem schlechteren Eisenstatus in Verbindung gebracht, ein täglicher Konsum von Vollmilch – im Vergleich zu einem seltenen Konsum – hingegen mit einem geringeren Risiko für Asthma. Für Halbfettmilch gilt dies jedoch nicht. Insgesamt erweist sich die Evidenz als unzureichend um eine sichere Zufuhrmenge abzuleiten.

Relevanz der Art der Tiermilch

Über einen eventuellen Einfluss der Art der Tiermilch kann keine Aussage getroffen werden, da alle berücksichtigten Studien ausschließlich den Kuhmilchkonsum untersucht haben.

Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit konnte keine Studie, die sich explizit mit Kindermilch⁹ beschäftigt und unseren Einschlusskriterien entspricht, identifiziert werden.

Relevanz verschiedener Zubereitungsarten

Über die Relevanz unterschiedlicher Zubereitungsarten kann ebenfalls keine Aussage getroffen werden, da die Evidenz unzureichend ist.

5.1.2 Gesundheitliche Auswirkungen von tierischen Milchprodukten

Für die meisten Endpunkte liegt keine Evidenz hinsichtlich der gesundheitlichen Auswirkungen tierischer Milchprodukte vor. Die Evidenz für das Fehlen eines Zusammenhanges von DM Typ 1 mit der Einführung von Milchprodukten ist als niedrig zu bewerten. Das Alter bei der Einführung von Milchprodukten war nicht mit dem Auftreten von Ekzemen assoziiert; die Evidenz ist niedrig.

Studien haben außerdem nicht zwischen verschiedenen Milchprodukten unterschieden, sondern eine zusammenfassende Kategorie aller Milchprodukte gebildet. Aussagen über einzelne Milchprodukte sind folglich nicht möglich.

Die Datenlage bezüglich Dosiswirkungsbeziehungen hinsichtlich des Konsums von Milchprodukten ist als unzureichend zu bezeichnen.

5.1.3 Qualität der Studien

Aufgrund des Mangels an RCTs, wurden auch nicht randomisierte kontrollierte Studien, Fall-Kontroll-Studien und kontrollierte retrospektive und prospektive Kohortenstudien in die Evidenzbewertung dieser systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen.

Gut durchgeführte RCTs entsprechen dem Goldstandard bei der klinischen Prüfung von Interventionen. Aufgrund der zufälligen Zuteilung der StudienteilnehmerInnen zu Interventions- und Kontrollgruppen können systematische Verzerrungen der Ergebnisse minimiert werden.²⁹ Eine Randomisierung zum Stillen oder zur Gabe von Kuhmilch ist ethisch schwer vertretbar, allerdings ist nach einer Phase des ausschließlichen Stillens eine Randomisierung in verschiedene Studiengruppen möglich. Für diese Übersichtsarbeit konnte jedoch nur ein RCT identifiziert werden.

Bei kontrollierten Interventionsstudien ohne Randomisierung der TeilnehmerInnen, bei denen die Eltern der untersuchten Säuglinge selbst über den Kuhmilchkonsum

⁹ Kindermilch ist ein Milchgetränk, das für Kinder im Alter von ein bis drei Jahren im Handel angeboten wird.

entscheiden, kann Selektionsbias auftreten. Hierbei handelt es sich um systematische Unterschiede aufgrund ungleicher Zusammensetzung der Vergleichsgruppen bzw. ungleicher Verteilung der prognostischen Faktoren. Es besteht die Gefahr, dass Faktoren, die einen unabhängigen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte haben, zwischen den Gruppen ungleich verteilt sind und dadurch die Ergebnisse verfälscht werden. Es wurden 3 nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudien eingeschlossen. Allerdings muss auf die besonderen Herausforderungen bei der Durchführung von Studien mit Säuglingen und Kleinkindern hingewiesen werden. Das könnte eine Ursache dafür sein, dass nur wenige Studien zu diesem Thema durchgeführt wurden.

Ein generelles Problem bei Fall-Kontroll-Studien ist die Gefahr von Recall-Bias, da die Daten in der Regel retrospektiv erhoben werden und die Exposition (im vorliegenden Fall Konsum von Kuhmilch oder tierischen Milchprodukten) eventuell schon viele Jahre zurückliegen kann. Hinzu kommt, dass die Erinnerung an mögliche Einflussfaktoren bei den betroffenen Personen (in unserem Fall meistens deren Eltern bzw. Mütter) eventuell ausgeprägter ist als bei den Kontrollen, und dementsprechend zwischen Fällen und Kontrollen variieren kann. Alle 8 Studien, die sich mit DM Typ 1 beschäftigen und in die Evidenzbewertung miteinbezogen wurden, sind Fall-Kontroll-Studien. Ein RCT, der die Auswirkungen von Milchkonsum auf das Auftreten von DM Typ 1 untersucht, wäre nur mit beträchtlichem finanziellem Aufwand und mit sehr großen Stichproben durchführbar.

Kohortenstudien sind besonders anfällig für Confounder, weswegen diese in der statistischen Analyse auf jeden Fall mitberücksichtigt werden sollten, um etwaige Verschleierungen in den untersuchten Zusammenhängen zu vermeiden. Allerdings wurden nicht bei allen der 9 inkludierten Kohortenstudien Confounder in die statistischen Analysen miteinbezogen.

Der Großteil der Studien, die in diese Übersichtsarbeit aufgenommen wurden, sind mit unklarem Biasrisiko bewertet worden. Lediglich 2 der identifizierten Studien weisen ein hohes Biasrisiko auf und wurden deshalb nicht für die Evidenzsynthese herangezogen. Auffallend ist, dass keine Studie mit niedrigem Biasrisiko gefunden werden konnte. Das Fehlen von Studien mit niedrigem Biasrisiko und der Mangel an RCTs führte dazu, dass die Evidenz generell als niedrig bewertet wird.

5.2 Anwendbarkeit der Ergebnisse

Die Grundlage jeder evidenzbasierten Empfehlung muss ein genaues Abwägen des vorhandenen Nutzen- und Schadenpotenzials der bewerteten Maßnahmen sein. Wissenschaftliche Evidenz ist dabei eine wesentliche Säule. Für die Entscheidungsfindung beim Erstellen einer Empfehlung müssen aber auch andere Aspekte, wie ethische Überlegungen, sozioökonomische Faktoren, allgemeine Nährstoffaufnahme und klinische Relevanz mit in Betracht gezogen werden, vor allem wenn adäquate wissenschaftliche Evidenz nicht oder nur mangelhaft vorhanden ist.

Im vorliegenden Bericht über die gesundheitlichen Auswirkungen von Tiermilchkonsum bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum Ende des 3. Lebensjahres wurde die wissenschaftliche Evidenz als „unzureichend“ oder „niedrig“ bewertet. Für wesentliche klinisch relevante Endpunkte war teilweise keine Evidenz vorhanden.

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit konnte keine verlässliche Evidenz identifizieren, die nahe legt, dass der Konsum von Kuhmilch zu negativen Auswirkungen hinsichtlich DM Typ 1, gastrointestinalen Beschwerden und sonstigen Endpunkten (Wachstum, Entwicklung, Allergie) führt. Wenige Studien geben Hinweis darauf, dass frühkindlicher Kuhmilchkonsum im Zusammenhang mit Eisenmangelanämie steht. Interventionsstudien, die den Konsum von Kuhmilch mit eisenangereicherter Folgemilch vergleichen, zeigen, dass ein Kuhmilchkonsum zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat negative Auswirkungen auf den Eisenstatus und auf die Inzidenz von Eisenmangelanämie hat. Die Stärke der Evidenz dieser wenigen identifizierten Studien ist allerdings niedrig. An dieser Stelle ist anzumerken, dass bei 3 der 4 Studien, die den Zusammenhang zwischen Kuhmilchkonsum und Eisenmangelanämie untersuchten, alle oder zumindest ein Teil der Säuglinge schon vor dem 6. Lebensmonat bzw. von Beginn an Kuhmilch erhielten.

Die Evidenz zur Beantwortung der Frage nach den Auswirkungen der Einführung von Kuhmilch in Abhängigkeit vom Alter der Kinder in Bezug auf Eisenmangelanämie ist unzureichend.

In Bezug auf tierische Milchprodukte legt die identifizierte Evidenz nahe, dass aus allergologischer Sicht und aus Sicht von DM Typ 1 der Konsum unbedenklich ist. Die Datenlage bezüglich Dosiswirkungsbeziehungen des Konsums von Kuhmilch bzw. tierischer Milchprodukte ist unzureichend.

Eine Bewertung der Evidenz mit „niedrig“ bedeutet, dass zwar Schlussfolgerungen gezogen werden können, dass aber zukünftige Studien die Einschätzung der Größe eines bestimmten gesundheitlichen Effektes (oder Risikos) mit großer Wahrscheinlichkeit ändern werden. In Bezug auf Eisenmangelanämie bedeutet dies, dass es sehr wahrscheinlich ist, dass zukünftige Studien die Einschätzung der Größe

des Risikos für Eisenmangelanämie (z.B. der Anteil an Kindern mit Eisenmangelanämie bei Kuhmilchkonsum) verändern wird. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass zukünftige Studien zeigen werden, dass Kuhmilchkonsum keine Eisenmangelanämie verursacht oder überhaupt protektiv wirkt.

Zusätzlich sollten noch weitere Einschränkungen der vorhandenen Evidenz bedacht werden. Die vorhandenen Studien zeigen zwar ein deutlich höheres Risiko für Eisenmangelanämie bei Kindern, die Kuhmilch, im Vergleich zu Folgemilch, konsumierten, die klinische Relevanz ist jedoch unklar. Die vorhandenen Studien zeigen zwar Eisenmangelanämie anhand von Laborparametern, die gesundheitlichen Auswirkungen z.B. in Form von Gedeihstörungen wurden jedoch nur in einer von 4 Studien untersucht. In dieser Studie konnten keine Unterschiede in den Wachstumsparametern zwischen Kuhmilch- und Folgemilch-gefütterten Säuglingen bzw. Kleinkindern beobachtet werden. Auch die psychomotorische Entwicklung war bei Kuhmilchfütterung im Vergleich zur Gabe von Folgemilch bis zu einem Alter von 18 Monaten nicht signifikant unterschiedlich. Ebenfalls ist der untersuchte Zeitrahmen zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat mit Unsicherheiten behaftet und zukünftige Studien könnten einen genaueren Zeitpunkt zeigen, ab dem Kuhmilchkonsum unbedenklich ist.

Auf Basis der vorhandenen Evidenz lässt sich keine Mengenangabe für eine unbedenkliche Zufuhr von Kuhmilch ableiten. In den wenigsten Studien wurden genaue Angaben zur Menge der konsumierten Milch oder Informationen zur Zusammensetzung der Beikost gegeben.

Diese Interpretation der Evidenz steht weitgehend im Einklang mit bisherigen Empfehlungen anderer Institutionen, obwohl es auch unter den ExpertInnen keinen Konsens gibt. Einige Empfehlungen sprechen sich für einen eingeschränkten Kuhmilchkonsum vor dem 12. Lebensmonat aus,^{2,4-6} es gibt aber auch Empfehlungen gegen Kuhmilchkonsum vor dem 12³ bzw. 24. Lebensmonat⁷ sowie für eine Einführung ab dem 6. Lebensmonat.¹

5.3 Limitationen des Berichts

In der vorliegenden Übersichtsarbeit liegt der Fokus auf dem Konsum von Tiermilch, tierischen Milchprodukten und Folgemilch. Viele Studien haben allerdings die Auswirkungen von Kuhmilchprotein allgemein untersucht, d.h. sie haben nicht zwischen verschiedenen Quellen von Kuhmilchprotein unterschieden, sodass nicht auf die Auswirkungen von reiner Kuhmilch zu schließen war. Die vorliegende Übersichtsarbeit hat sich jedoch ausschließlich auf den Konsum von Tiermilch bzw. auf tierische Milchprodukte beschränkt. Das erklärt die relativ kleine Anzahl an identifizierten Studien.

Trotz sorgfältiger Kontrolle der Einschlusskriterien kann dennoch nicht restlos ausgeschlossen werden, dass StudienautorInnen in ihren Artikeln über Kuhmilchkonsum bzw. über Milchprodukte schreiben und nicht berichten, dass auch Folgemilch oder Säuglingsanfangsnahrung auf Kuhmilchbasis in diese Gruppen eingeschlossen wurde. Wenn in den Artikeln von Kuhmilchkonsum berichtet wurde, mussten wir davon ausgehen, dass dies auch wirklich untersucht wurde.

5.4 Zukünftige Forschung

Zur Verbesserung der Evidenz sind vor allem weitere RCTs wünschenswert. Sie sollten die gesundheitlichen Auswirkungen des Kuhmilchkonsums in Bezug auf das Auftreten von Eisenmangelanämie, gastrointestinalen Blutungen, das Körperwachstum, die kindliche Entwicklung und das Auftreten allergischer Erkrankungen untersuchen. Dies gilt insbesondere in Bezug auf das Einführungsalter von Kuhmilch und Milchprodukten sowie bezüglich relevanter Dosiswirkungsbeziehungen.

Zukünftige Studien sollten dabei vor allem das Stillen und die zugeführte Beikost in ihren Studiendesigns berücksichtigen: Je nach Art und Menge der verwendeten Lebensmittel können diese wesentlich zur Deckung des Eisenbedarfs beitragen. Des Weiteren sollten in Studien, die den Zusammenhang von Kuhmilchkonsum bzw. Milchproduktekonsum und dem Auftreten von DM Typ 1 untersuchen, auch bekannte genetische Prädispositionen erhoben und in den Analysen berücksichtigt werden. Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Kuhmilchaufnahme und Eisenstatus beschäftigen, sollten auch den gastrointestinalen Blutverlust mitberücksichtigen.

Die Evidenz hinsichtlich gastrointestinaler Blutungen beruht ausschließlich auf älteren Studien. Es besteht demnach ein dringender Bedarf an neuen Untersuchungen, die der genauen Ätiologie kuhmilchbedingter gastrointestinaler Blutungen auf den Grund gehen und dabei zuverlässige und genauere Nachweismethoden heranziehen. Auch diesbezüglich sollten hinsichtlich des Kuhmilchkonsums Aussagen über Dosiswirkungsbeziehungen zukünftig ermöglicht werden.

5.5 Fazit

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit konnte zeigen, dass es derzeit keine Evidenz dafür gibt, dass der Konsum von Kuhmilch oder anderen tierischen Milchprodukten negative Auswirkungen auf DM Typ 1, gastrointestinale Beschwerden und sonstige gesundheitsrelevante Endpunkte (Wachstum, Entwicklung, Allergie) aufweist. Studien, die Kuhmilchkonsum im Vergleich zu eisenangereicherter Folgemilch zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat untersuchten, zeigten jedoch, dass der Konsum von Kuhmilch mit einem höheren Risiko für Eisenmangelanämie assoziiert ist. Die Evidenz der wenigen identifizierten Studien ist allerdings niedrig und die Evidenz zur Beantwortung der Frage der konkreten Altersgrenze ist unzureichend.

5.6 Ausblick

Der Prozess zur Formulierung der entsprechenden Empfehlungen wurde bereits eingeleitet. Im Jahr 2012 werden in einem umfassenden Konsultationsverfahren mit nationalen ExpertInnen die für Österreich geltenden Empfehlungen zum Konsum von Kuhmilch erarbeitet.

6 Literaturverzeichnis

1. WHO. Infant and young child feeding. Model Chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. 2009; http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597494_eng.pdf. Accessed 13.07.2011.
2. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Jan 2008;46(1):99-110.
3. European Blueprint. Infant and young child feeding: standard recommendations for the European Union. 2006; http://www.iblce-europe.org/Other/european_blueprint.htm. Accessed 13.07.2011.
4. Kersting M. Ernährung des gesunden Säuglings. Lebensmittel- und mahlzeitenbezogene Empfehlungen. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001;149:4-10.
5. Böhles HJ, Henker J, Kersting M, et al. Beikostprodukte auf Milchbasis. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2002;150(8):998-999.
6. Koletzko B, Brönstrup A, Cremer M, et al. Säuglingsernährung und Ernährung der stillenden Mutter. Handlungsempfehlungen - Ein Konsensuspapier im Auftrag des bundesweiten Netzwerk Junge Familie. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2010;158:679-689.
7. Baehler P, Baenziger O, Belli D, et al. Empfehlungen für die Säuglingsernährung. Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie. 2008; http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_d/2008/2008-20/2008-20-072.PDF. Accessed 13.07.2011.
8. WHO. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child. 2003; <http://whqlibdoc.who.int/paho/2003/a85622.pdf>. Accessed 13.07.2011.
9. Hitthaller A, Dieminger B, Meidlinger B, Bruckmüller MU. Richtig essen von Anfang an! Gegenüberstellung internationaler und nationaler Empfehlungen zur Beikost. 2009.
10. Zwiauer K, Bichler I, Golser A, et al. Stillempfehlungen der Österreichischen Stillkommission des Obersten Sanitätsrates. Information für Mütter, Väter und alle, die mit jungen Säuglingen und deren Eltern arbeiten. *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe.* 2007;25(3):24-28.
11. Riedler J, Eber E, Frischer T, Götz M, Horak E, Zach M. Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. *Wien Med Wochenschr.* 2008;120(1-2):54-60.
12. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Jul 2009;49(1):112-125.
13. Van Rossum CMT, Buechner FL, Hoekstra J, Dutch State Institute for Nutrition and Health. Quantification of health effects of breastfeeding. Review of the literature and model simulation. 2005; <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350040001.pdf>. Accessed 28.07.2011.
14. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* Apr 2007(153):1-186.
15. WHO, Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding. Systematic reviews and meta-analyses. 2007; http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595230_eng.pdf. Accessed 28.07.2011.
16. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2005;115(2):496-506.

17. Michaelsen KF, Milman N, Samuelson G. A longitudinal study of iron status in healthy Danish infants: effects of early iron status, growth velocity and dietary factors. *Acta Paediatr.* Sep 1995;84(9):1035-1044.
18. Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, et al. Cow milk feeding in infancy: further observations on blood loss from the gastrointestinal tract. *J Pediatr.* Jan 1990;116(1):11-18.
19. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia.* May 2005;48(5):829-837.
20. Williams J, Wolff A, Daly A, MacDonald A, Aukett A, Booth IW. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study. *BMJ.* 1999;318(7185):693-697.
21. Capozzi L, Russo R, Bertocco F, Ferrara D, Ferrara M. Diet and iron deficiency in the first year of life: a retrospective study. *Hematology.* Dec 2010;15(6):410-413.
22. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Apr 2002;34(4):337-345.
23. Fleischer Michaelsen K, Weaver L, Branca F, Robertson A. Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries. 2003; http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/98302/WS_115_2000FE.pdf. Accessed 13.07.2011.
24. Ziegler EE. Adverse effects of cow's milk in infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2007;60:185-196; discussion 196-189.
25. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr.* Apr 2007;85(4):931-945.
26. Dosch HM, Becker DJ. Infant feeding and autoimmune diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2002;503:133-140.
27. Sullivan PB. Cows' milk induced intestinal bleeding in infancy. *Arch Dis Child.* Feb 1993;68(2):240-245.
28. Chapman AL, Morgan LC, Gartlehner G. Semi-automating the manual literature search for systematic reviews increases efficiency. *Health Info Libr J.* Mar 2010;27(1):22-27.
29. Gesundheit Österreich GmbH. Methodenhandbuch für Health Technology Assessment. Version 1.2010. 2010; http://www.goeg.at/cxdata/media/download/MHB_Version1_2010.pdf. Accessed 06.07.2011.
30. Europäische Union. RICHTLINIE 2006/141/EG DER KOMMISSION vom 22. Dezember 2006 über Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung und zur Änderung der Richtlinie 1999/21/EG. 2006; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:401:0001:0033:DE:PDF>. Accessed 13.07.2011.
31. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated September 2008]. 2008; <http://www.cochrane-handbook.org/>. Accessed 06.07.2011.
32. NHS Centre for Reviews. Understating systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. 2nd edn, . 2001; http://www.medepi.net/meta/guidelines/Overview_CRD_Guidelines.pdf. Accessed 06.07.2011.
33. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003;7(27):iii-x, 1-173.
34. Owens DK, Lohr KN, Atkins D, et al. AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions--agency for healthcare

-
- research and quality and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol*. May 2010;63(5):513-523.
35. Balslem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. Apr 2011;64(4):401-406.
 36. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. 1998; http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_Iron_supplementation.pdf. Accessed 06.07.2011.
 37. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell ME. Worldwide prevalence of anaemia. 1993-2005 WHO Global Database on Anaemia. 2008; http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596657/en/index.html. Accessed 04.07.2011.
 38. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. Nov 2010;126(5):1040-1050.
 39. Lutter CK. Iron deficiency in young children in low-income countries and new approaches for its prevention. *J Nutr*. Dec 2008;138(12):2523-2528.
 40. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage*. Frankfurt am Main: Verlag Umschau Braus GmbH; 2008.
 41. Daly A, MacDonald A, Aukett A, et al. Prevention of anaemia in inner city toddlers by an iron supplemented cows' milk formula. *Archives of Disease in Childhood*. 1996;75(1):9-16.
 42. Gill DG, Vincent S, Segal DS. Follow-on formula in the prevention of iron deficiency: a multicentre study. *Acta Paediatr*. Jul 1997;86(7):683-689.
 43. Tunnessen Jr WW, Oski FA. Consequences of starting whole cow milk at 6 months of age. *Journal of Pediatrics*. 1987;111(6 I):813-816.
 44. Fomon SJ, Ziegler EE, Nelson SE, Edwards BB. Cow milk feeding in infancy: gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. *J Pediatr*. Apr 1981;98(4):540-545.
 45. Lehmann F, Gray-Donald K, Mongeon M, Di Tommaso S. Iron deficiency anemia in 1-year-old children of disadvantaged families in Montreal. *CMAJ*. May 1 1992;146(9):1571-1577.
 46. Sadowitz PD, Oski FA. Iron status and infant feeding practices in an urban ambulatory center. *Pediatrics*. Jul 1983;72(1):33-36.
 47. Thorsdottir I, Gunnarsson BS. Dietary quality and adequacy of micronutrient intakes in children. *Proc Nutr Soc*. Nov 2006;65(4):366-375.
 48. Thorsdottir I, Gunnarsson BS, Atladottir H, Michaelsen KF, Palsson G. Iron status at 12 months of age - Effects of body size, growth and diet in a population with high birth weight. *European journal of clinical nutrition*. 2003;57(4):505-513.
 49. Wayne W, Abramson L, Arensman R, et al. Pediatric Gastrointestinal Bleeding. 2011; <http://emedicine.medscape.com/article/1955984-overview>. Accessed 21.07.2011.
 50. Elian E, Bar-Shani S, Liberman A, Matoth Y. Intestinal blood loss: a factor in calculations of body iron in late infancy. *J Pediatr*. Aug 1966;69(2):215-219.
 51. Wilson JF, Lahey ME, Heiner DC. Studies on iron metabolism. V. Further observations on cow's milk-induced gastrointestinal bleeding in infants with iron-deficiency anemia. *J Pediatr*. Mar 1974;84(3):335-344.
 52. Bezrodnik L, Raccio ACG, Canil LM, et al. Hypogammaglobulinaemia secondary to cow-milk allergy in children under 2 years of age. *Immunology*. 2007;122(1):140-146.
 53. Ochs H, Stiehm E, Winkelstein J. *Immunologic Disorders in Infants and Children, 5th edn*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.
 54. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J Pediatr*. Aug 1986;109(2):270-276.

55. Jiang T, Jeter JM, Nelson SE, Ziegler EE. Intestinal blood loss during cow milk feeding in older infants: quantitative measurements. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Jul 2000;154(7):673-678.
56. Ziegler EE, Jiang T, Romero E, Vinco A, Frantz JA, Nelson SE. Cow's milk and intestinal blood loss in late infancy. *J Pediatr.* Dec 1999;135(6):720-726.
57. Thomas DW, McGilligan KM, Carlson M, et al. Fecal alpha 1-antitrypsin and hemoglobin excretion in healthy human milk-, formula-, or cow's milk-fed infants. *Pediatrics.* Aug 1986;78(2):305-312.
58. Böhm BO, Dreyer M, Firtsche A, Füchtenbusch M, Gözl S, Martin S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Version 1.0. 2011; http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20110214of.pdf. Accessed 13.07.2011.
59. Warncke K, Frohlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes care.* Sep 2010;33(9):2010-2012.
60. Schober E, Rami B, Waldhoer T. Steep increase of incidence of childhood diabetes since 1999 in Austria. Time trend analysis 1979-2005. A nationwide study. *Eur J Pediatr.* Mar 2008;167(3):293-297.
61. Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *American journal of medical genetics.* May 30 2002;115(1):18-29.
62. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* Nov 24 1994;331(21):1428-1436.
63. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999; http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf. Accessed 24.08.2011.
64. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993;36(10):883-892.
65. Gerstein HC, VanderMeulen J. The relationship between cow's milk exposure and type 1 diabetes. *Diabet Med.* Jan 1996;13(1):23-29.
66. Atkinson MA, Ellis TM. Infants diets and insulin-dependent diabetes: evaluating the "cows' milk hypothesis" and a role for anti-bovine serum albumin immunity. *J Am Coll Nutr.* Aug 1997;16(4):334-340.
67. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus: A critical overview of the clinical literature. *Diabetes care.* 1994;17(1):13-19.
68. Scott FW, Norris JM, Kolb H. Milk and type I diabetes. *Diabetes Care.* Apr 1996;19(4):379-383.
69. Bodington MJ, McNally PG, Burden AC. Cow's milk and type 1 childhood diabetes: no increase in risk. *Diabet Med.* Aug-Sep 1994;11(7):663-665.
70. EURODIAB. Rapid early growth is associated with increased risk of childhood type 1 diabetes in various European populations. *Diabetes Care.* Oct 2002;25(10):1755-1760.
71. Sipetic S, Vlajinac H, Kocev N, Bjekic M, Sajic S. Early infant diet and risk of type 1 diabetes mellitus in Belgrade children. *Nutrition.* Apr 2005;21(4):474-479.
72. Verge CF, Howard NJ, Irwig L, Simpson JM, Mackerras D, Silink M. Environmental factors in childhood IDDM. A population-based, case-control study. *Diabetes Care.* Dec 1994;17(12):1381-1389.
73. Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, Jasinskiene E, Samuelsson U. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metab Res Rev.* Mar-Apr 2004;20(2):150-157.

74. Thorsdottir I, Birgisdottir BE, Johannsdottir IM, et al. Different beta-casein fractions in Icelandic versus Scandinavian cow's milk may influence diabetogenicity of cow's milk in infancy and explain low incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in Iceland. *Pediatrics*. Oct 2000;106(4):719-724.
75. Savilahti E, Saarinen KM. Early infant feeding and type 1 diabetes. *Eur J Nutr*. Jun 2009;48(4):243-249.
76. Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. *Br J Nutr*. Mar 2006;95(3):603-608.
77. Rosenbauer J, Herzig P, Giani G. Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus-a nationwide population-based case-control study in pre-school children. *Diabetes Metab Res Rev*. Mar-Apr 2008;24(3):211-222.
78. Rosenbauer J, Herzig P, Kaiser P, Giani G. Early nutrition and risk of Type 1 diabetes mellitus--a nationwide case-control study in preschool children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Sep 2007;115(8):502-508.
79. Koletzko B, Aggett PJ, Bindels JG, et al. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. *Br J Nutr*. Aug 1998;80 Suppl 1:S5-45.
80. Wiley AS. Consumption of milk, but not other dairy products, is associated with height among US preschool children in NHANES 1999-2002. *Ann Hum Biol*. Mar-Apr 2009;36(2):125-138.
81. WHO. WHO Child Growth Standards: Methods and development. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. 2006; http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/. Accessed 29.07.2011.
82. WHO. WHO Child Growth Standards: Methods and development. Growth velocity based on weight, length and head circumference. 2009; http://www.who.int/childgrowth/publications/technical_report_velocity/en/index.html. Accessed 29.07.2011.
83. Dewey KG. Infant feeding and growth. *Adv Exp Med Biol*. 2009;639:57-66.
84. Chellakooty M, Juul A, Boisen KA, et al. A prospective study of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in 942 healthy infants: Associations with birth weight, gender, growth velocity, and breastfeeding. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(3):820-826.
85. Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM, Heinz CJ, Mehta NR, Smith EO. Energy requirements derived from total energy expenditure and energy deposition during the first 2 y of life. *Am J Clin Nutr*. Dec 2000;72(6):1558-1569.
86. Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. Jun 2009;89(6):1836-1845.
87. Brandt I, Sticker EJ. *GES Griffiths-Entwicklungsskalen. Zur Beurteilung der Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren. Handbuch 2*. Göttingen: Hogrefe, Beltz Test GmbH; 2011.
88. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. Aug 26 2006;368(9537):733-743.
89. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2007;120(3):638-646.
90. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. May 1987;79(5):683-688.
91. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(1):133-140.

-
92. Bock SA, Sampson HA. Food allergy in infancy. *Pediatr Clin North Am.* Oct 1994;41(5):1047-1067.
 93. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schafer T. Allergy prevention. *J Dtsch Dermatol Ges.* Sep 2010;8(9):718-724.
 94. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* Dec 2011;64(12):1283-1293.
 95. Wijga AH, Smit HA, Kerkhof M, et al. Association of consumption of products containing milk fat with reduced asthma risk in pre-school children: the PIAMA birth cohort study. *Thorax.* Jul 2003;58(7):567-572.
 96. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy.* Feb 2000;30(2):187-193.
 97. Zutavern A, Von Mutius E, Harris J, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Archives of Disease in Childhood.* 2004;89(4):303-308.
 98. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr.* Oct 2007;151(4):352-358.
 99. Wiley AS. Dairy and milk consumption and child growth: Is BMI involved? An analysis of NHANES 1999-2004. *American Journal of Human Biology.* 2010;22(4):517-525.
 100. Skrodeniene E, Marciulionyte D, Padaiga Z, Jasinskiene E, Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J. Environmental risk factors in prediction of childhood prediabetes. *Medicina (Kaunas).* 2008;44(1):56-63.
 101. Koopman JS, Turkish VJ, Monto AS. Infant formulas and gastrointestinal illness. *Am J Public Health.* May 1985;75(5):477-480.

7 Anhang

7.1 Anhang A: Detaillierte Suchstrategie

Die erste Datenbankabfrage erfolgte am 14. September 2010. In Tabelle 19 findet sich die detaillierte Suchstrategie. In der PubMed-Suche wurden 2333 Titel gefunden, in der Cochrane Library 153 und in EMBASE 528; vor dem Löschen der Duplikate.

Tabelle 19: Detaillierte Suchstrategie für PubMed-Suche am 14.9.2010

ID	Suche	Ergebnisse
#1	Search "Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh]	36878
#2	Search "Caseins"[Mesh] AND "Milk Proteins"[Mesh]	12087
#3	Search #1 OR #2	48794
#4	Search "Milk, Human"[Mesh] OR "Breast Feeding"[Mesh] OR "breast milk"[tw]	33384
#5	Search "Infant Formula"[Mesh] OR "Infant Food"[Mesh]	9844
#6	Search "Milk Hypersensitivity"[Mesh]	1356
#7	Search "Dairy Products"[Mesh] OR "Cattle"[Mesh] OR "cattle"[All Fields] OR "bovine"[tw] OR "cow"[tw] OR "Cow's Milk"[tw]	377743
#8	Search "sheep, domestic"[MeSH Terms] OR "domestic sheep"[All Fields] OR "sheep"[All Fields] OR "sheep"[MeSH Terms]	114816
#9	Search "goats"[MeSH Terms] OR "goats"[All Fields] OR "goat"[All Fields]	29677
#10	Search "yak"[All Fields]	274
#11	Search "buffaloes"[MeSH Terms] OR "buffaloes"[All Fields] OR "buffalo"[All Fields]	26410
#12	Search "horses"[MeSH Terms] OR "horses"[All Fields]	53408
#13	Search "camels"[MeSH Terms] OR "camels"[All Fields] OR "camel"[All Fields]	2917
#14	Search "equidae"[MeSH Terms] OR "equidae"[All Fields] OR "donkey"[All Fields]	51291
#15	Search "reindeer"[MeSH Terms] OR "reindeer"[All Fields]	1245
#16	Search "Moose"[All Fields]	661
#17	Search "bison"[MeSH Terms] OR "bison"[All Fields]	751
#18	Search #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	559889
#19	Search "Milk"[Mesh] OR "milk"[All Fields]	89611
#20	Search #18 AND #19	67162
#21	Search #3 AND #20	10253
#22	Search #4 AND #20	14994
#23	Search #5 AND #20	4604
#24	Search #6 AND #20	1100

#25	Search #21 OR #22 OR #23 OR #24	21321
#26	Search ("Infant, Newborn"[Mesh:NoExp] OR "Term Birth"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh:NoExp] OR "Child, Preschool" [Mesh]	1126495
#27	Search #25 AND #26	11175
#28	Search #27 Limits: Humans, All Infant: birth-23 months, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years	10999
#29	Search "Risk"[Mesh] OR "adverse effects "[Subheading] OR "risk"[tw] OR "prevention"[tw] OR "effect"[tw] OR "adverse"[tw] OR "deficiency"[tw]	4852053
#30	Search #28 AND #29	5158
#31	Search "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Comparative Study "[Publication Type] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "observational studies"[tw]	2092834
#32	Search #30 AND #31	1162
#33	Search "Case-Control Studies"[Mesh]	467872
#34	Search #30 AND #33	175
#35	Search "Review "[Publication Type]	1538626
#36	Search #30 AND #35	1087
#37	Search #32 OR #34 OR #36	2266
#38	Search "Allergy and Immunology"[Mesh] OR "Hypersensitivity"[Mesh] OR "Gastrointestinal Diseases"[Mesh] OR "Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR "Child Development"[Mesh] OR "Obesity"[Mesh] OR "Asthma"[Mesh]	1012085
#39	Search #38 AND #20	6303
#40	Search #39 AND #26	3717
#41	Search #40 Limits: Humans, All Infant: birth-23 months, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years	3636
#42	Search #41 AND (#31 OR #33 OR #35)	1517
#43	Search #37 OR #42	2996
#44	Search ((#43) AND "1990"[Entrez Date] : "3000"[Entrez Date]) AND "o"[Entrez Date] : "3000"[Entrez Date]	2299
#54	Search "Child Nutrition Sciences"[Mesh] Limits: Humans, All Infant: birth-23 months, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years	364
#55	Search #54 AND "milk"[tw] Limits: Humans, All Infant: birth-23 months, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years	39
#58	Search ((#55) AND "1990"[Entrez Date] : "3000"[Entrez Date]) AND "o"[Entrez Date] : "3000"[Entrez Date]	38
#59	Search #44 OR #58 Sort by: Author	2333

Die erweiterte Suche (1966-1990) und das Update zur ursprünglichen Suche (1. August 2010 bis 8. April 2011) wurden am 7. April 2011 durchgeführt (siehe Tabelle 20, Tabelle 21, Tabelle 22).

Tabelle 20: Detaillierte Suchstrategie für PubMed-Suche am 7.4.2011

ID	Suche	Ergebnisse
#1	Search "Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh]	36818
#2	Search "Milk, Human"[Mesh] OR "Breast Feeding"[Mesh] OR "breast milk"[tw]	34232
#3	Search "Milk Hypersensitivity"[Mesh]	1409
#4	Search "Dairy Products"[Mesh] OR "Cattle"[Mesh] OR "cattle"[All Fields] OR "bovine"[tw] OR "cow"[tw] OR "Cow's Milk"[tw]	384884
#5	Search "sheep, domestic"[MeSH Terms] OR "domestic sheep"[All Fields] OR "sheep"[All Fields] OR "sheep"[MeSH Terms]	116434
#6	Search "goats"[MeSH Terms] OR "goats"[All Fields] OR "goat"[All Fields]	30346
#7	Search "yak"[All Fields]	292
#8	Search "buffaloes"[MeSH Terms] OR "buffaloes"[All Fields] OR "buffalo"[All Fields]	27340
#9	Search "horses"[MeSH Terms] OR "horses"[All Fields]	54499
#10	Search "camels"[MeSH Terms] OR "camels"[All Fields] OR "camel"[All Fields]	2991
#11	Search "equidae"[MeSH Terms] OR "equidae"[All Fields] OR "donkey"[All Fields]	52185
#12	Search "reindeer"[MeSH Terms] OR "reindeer"[All Fields]	1273
#13	Search "Moose"[All Fields]	692
#14	Search "bison"[MeSH Terms] OR "bison"[All Fields]	779
#15	Search "Milk"[Mesh] OR "milk"[All Fields]	92120
#16	Search (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) AND #15	68914
#17	Search #1 AND #16	7526
#18	Search #2 AND #16	15286
#19	Search #3 AND #16	1145
#20	Search #17 OR #18 OR #19	17860
#21	Search ("Infant, Newborn"[Mesh:NoExp] OR "Term Birth"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh:NoExp] OR "Child, Preschool" [Mesh]	1148664
#22	Search #20 AND #21	10163
#23	Search #22 Limits: Humans, All Infant: birth-23 months, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months	9829
#24	Search "Risk"[Mesh] OR "adverse effects" [Subheading] OR "risk"[tw] OR "prevention"[tw] OR "effect"[tw] OR "adverse"[tw] OR "deficiency"[tw]	5019819
#25	Search #23 AND #24	4560
#26	Search "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "observational studies"[tw] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Review" [Publication Type]	3964749
#27	Search #25 AND #26	2094
#28	Search "Allergy and Immunology"[Mesh] OR "Hypersensitivity"[Mesh] OR "Gastrointestinal Diseases"[Mesh] OR "Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR "Child	1037531

	Development"[Mesh] OR "Obesity"[Mesh] OR "Asthma"[Mesh]	
#29	Search #28 AND #16	6477
#30	Search #29 AND #21	3811
#31	Search #30 Limits: Humans, All Infant: birth-23 months, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months	3384
#32	Search #31 AND #26	1452
#33	Search #27 OR #32	2838
#34	Search #33 Limits: Publication Date from 1966 to 1990	713
#35	Search #33 Limits: Publication Date from 2010/08/01 to 2011/04/08	56

Tabelle 21: Detaillierte Suchstrategie für Suche in der Cochrane Library am 7.4.2011

ID	Suche	Ergebnisse
#1	MeSH descriptor Infant Nutritional Physiological Phenomena explode all trees	1562
#2	MeSH descriptor Milk, Human explode all trees	626
#3	MeSH descriptor Breast Feeding explode all trees	1007
#4	breast milk	1249
#5	MeSH descriptor Milk Hypersensitivity explode all trees	133
#6	MeSH descriptor Dairy Products explode all trees	2163
#7	cattle OR bovine OR cow OR cow's OR sheep OR sheep's OR goat OR goats OR goat's OR yak OR yak's OR buffalo OR buffaloes OR buffalo's OR horse OR horses OR horse's OR camel OR camels OR camel's OR equidae OR equidae's OR donkey OR donkies OR donkey's OR reindeer OR reindeer's OR moose OR moose's OR bison OR bison's	2935
#8	MeSH descriptor Milk explode all trees	1882
#9	((#6 OR #7) AND (#8 OR milk))	2248
#10	(#9 AND #1)	521
#11	(#9 AND (#2 OR #3 OR #4))	859
#12	(#9 AND #5)	124
#13	(#10 OR #11 OR #12)	1046
#14	MeSH descriptor Infant, Newborn, this term only	11476
#15	MeSH descriptor Term Birth explode all trees	50
#16	MeSH descriptor Infant, this term only	6
#17	MeSH descriptor Child, Preschool explode all trees	10
#18	(#13 AND (#14 OR #15 OR #16 OR #17))	596
#19	MeSH descriptor Risk explode all trees	23562
#20	(#19 AND (risk OR (adverse AND effects) OR prevention OR effect OR adverse OR deficiency))	22871
#21	(#18 AND #20)	37
#22	MeSH descriptor Allergy and Immunology explode all trees	8
#23	MeSH descriptor Hypersensitivity explode all trees	14431

#24	MeSH descriptor Gastrointestinal Diseases explode all trees	20513
#25	MeSH descriptor Dermatitis, Atopic explode all trees	893
#26	MeSH descriptor Child Development explode all trees	1281
#27	MeSH descriptor Obesity explode all trees	5469
#28	MeSH descriptor Asthma explode all trees	8814
#29	(#9 AND (#22 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28))	600
#30	(#29 AND (#14 OR #15 OR #16 OR #17))	211
#31	(#21 OR #30)	211
#32	(#31), from 1990 to 2011	172

Tabelle 22: Detaillierte Suchstrategie für EMBASE-Suche am 7.4.2011

ID	Suche	Ergebnisse
#1	'infant nutrition'/exp	54,419
#2	'breast milk'/exp OR 'breast feeding'/exp	40,447
#3	'milk allergy'/exp	2,467
#4	cattle OR bovine OR cow OR sheep OR goat OR goats OR yak OR buffalo OR buffaloes OR horse OR horses OR camel OR camels OR equidae OR donkey OR donkies OR reindeer OR moose OR bison AND 'milk'/exp	20,460
#5	'dairy product'/exp OR 'cattle'/exp AND 'cow'/exp OR 'sheep'/exp AND 'goat'/exp OR 'yak'/exp AND 'buffalo'/exp OR 'horse'/exp OR 'camel'/exp OR 'donkey'/exp OR 'reindeer'/exp OR 'moose'/exp AND 'milk'/exp	513
#6	#4 OR #5	20,460
#7	#1 AND #4	1,541
#8	#2 AND #4	999
#9	#3 AND #4	547
#10	#7 OR #8 OR #9	1,941
#11	'newborn'/exp OR 'term birth'/exp OR 'infant'/exp OR 'preschool child'/exp	1,025,009
#12	#10 AND #11	1,014
#13	'longitudinal study'/exp OR 'comparative study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'observational study'/exp OR 'case control study'/exp OR 'review'/exp	2,737,356
#14	#12 AND #13	236
#15	'immunology'/exp OR 'hypersensitivity'/exp OR 'gastrointestinal disease'/exp OR 'atopic dermatitis'/exp OR 'child development'/exp OR 'obesity'/exp OR 'asthma'/exp	992,540
#16	#6 AND #15	2,465
#17	#11 AND #16	756
#18	#14 OR #17	904
#19	#14 OR #17 AND [1966-1990]/py	358
#20	#14 OR #17 AND [2010-2011]/py	84
#21	#19 OR #20	442

7.2 Anhang B: Ausgeschlossene Studien

7.2.1 Ausschluss wegen nicht zutreffendem Publikationstyp (31)

1. Agostoni C, Riva E, Trojan S, Bellu R, Giovannini M. Docosahexaenoic acid status and developmental quotient of healthy term infants. *Lancet*. Sep 2 1995;346(8975):638.
2. Anderson GH, Morson-Pasut LA, Bryan H, et al. Age of introduction of cow's milk to infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Oct 1985;4(5):692-698.
3. Arenz S, Von Kries R. Protective effect of breast-feeding against obesity in childhood: can a meta-analysis of published observational studies help to validate the hypothesis? *Adv Exp Med Biol*. 2009;639:145-152.
4. Bahna SL. Breast milk and special formulas in prevention of milk allergy. *Adv Exp Med Biol*. 1991;310:445-451.
5. Bahna SL. Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Nov 2008;101(5):453-459; quiz 459-461, 481.
6. Barnard J. Gastrointestinal disorders due to cow's milk consumption. *Pediatr Ann*. Apr 1997;26(4):244-250.
7. Birgisdottir BE, Hill JP, Thorsson AV, Thorsdottir I. Lower consumption of cow milk protein A1 beta-casein at 2 years of age, rather than consumption among 11- to 14-year-old adolescents, may explain the lower incidence of type 1 diabetes in Iceland than in Scandinavia. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(3):177-183.
8. Bjorksten B, Kjellman NI. Does breast-feeding prevent food allergy? *Allergy Proc*. Jul-Aug 1991;12(4):233-237.
9. Boesman-Finkelstein M, Finkelstein RA. Bovine lactogenic immunity against pediatric enteropathogens. *Adv Exp Med Biol*. 1991;310:361-367.
10. Clarke P, Robinson MJ. Thickening milk feeds may cause necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. May 2004;89(3):F280.
11. de Jong MH, Scharp-van der Linden VT, Aalberse RC, Oosting J, Tijssen JG, de Groot CJ. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy. *Arch Dis Child*. Aug 1998;79(2):126-130.
12. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jul 2006;97(1):10-20; quiz 21, 77.
13. Ghraf R, Jelinek J, Lehwalder D. Status of clinical trials with the long-chain polyunsaturated fatty acid infant formula Aptamil with Milupan. *Eur J Clin Nutr*. Aug 1994;48 Suppl 2:S31-34.
14. Haworth C, Evans DI. Nutrition and blood. 1. Nutritional aspects of blood disorders in the new-born. *Journal of human nutrition*. 1981;35(5):323-334.
15. Hollis BW, Roos BA, Lambert PW. Vitamin D compounds in human and bovine milk. *Advances in nutritional research*. 1982;4:59-75.
16. Koletzko B, Von Kries R, Closa Monasterolo R. Infant feeding and later obesity risk. *Early Nutrition Programming and Health Outcomes in Later Life: Obesity and Beyond*. 2009.
17. Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr*. May 2009;89(5):1502S-1508S.
18. Koletzko B, von Kries R, Monasterolo RC, et al. Infant feeding and later obesity risk. *Adv Exp Med Biol*. 2009;646:15-29.
19. Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Von Berg A, et al. Supplementation with cow's milk at birth is not recommended. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):836-838.
20. Kosloske AM. Breast milk decreases the risk of neonatal necrotizing enterocolitis. *Adv Nutr Res*. 2001;10:123-137.
21. Kovich H, Huntington J, Safranek S, Stephens MM. Clinical inquiries. Does the age you introduce food to an infant affect allergies later? *J Fam Pract*. Sep 2007;56(9):749-750.

22. Midwinter RE, Moore WJ, Soothill JF, Turner MW, Colley JR. Infant feeding and atopy. *Lancet*. Feb 6 1982;1(8267):339.
23. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol*. Aug 2004;15(4):291-307.
24. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2004;15(4):291-307.
25. Oddy WH. The long-term effects of breastfeeding on asthma and atopic disease. *Adv Exp Med Biol*. 2009;639:237-251.
26. Oski FA. Whole cow milk feeding between 6 and 12 months of age? Go back to 1976. *Pediatr Rev*. Dec 1990;12(6):187-189.
27. Pahud JJ, Hilpert H, Schwarz K, Amster H, Smiley M. Bovine milk antibodies in the treatment of enteric infections and their ability to eliminate virulence factors from pathogenic *E. coli*. *Advances in experimental medicine and biology*. 1981;137:591-600.
28. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F. Increasing prevalence of obesity among 18-year-old males in Sweden: evidence for early determinants. *Acta Paediatr*. Apr 1999;88(4):365-367.
29. Sampson HA. Prevention of atopy and allergic disease: type of infant formula. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2006;57:109-117; discussion 118-123.
30. Savilahti E. Interaction of early infant feeding, heredity and other environmental factors as determinants in the development of allergy and sensitization. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2008;62:157-168; discussion 168-172.
31. Strobel S. Dietary manipulation and induction of tolerance. *J Pediatr*. Nov 1992;121(5 Pt 2):S74-79.

7.2.2 Ausschluss wegen nicht zutreffender Population (66)

1. Abu-Ekteish F, Zahraa J. Hypernatraemic dehydration and acute gastro-enteritis in children. *Ann Trop Paediatr*. Sep 2002;22(3):245-249.
2. Alarcon PA, Tressler RL, Mulvaney A, Lam W, Comer GM. Gastrointestinal tolerance of a new infant milk formula in healthy babies: an international study conducted in 17 countries. *Nutrition*. Jun 2002;18(6):484-489.
3. Bajpai A, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Neonatal hypernatremia due to high breast-milk sodium. *Indian Pediatr*. Feb 2002;39(2):193-196.
4. Baldeon ME, Naranjo G, Granja D. Effect of infant formula with probiotics on intestinal microbiota. *Arch Latinoam Nutr*. Mar 2008;58(1):5-11.
5. Berg A, Kramer U, Link E, et al. Impact of early feeding on childhood eczema: development after nutritional intervention compared with the natural course - the GINIplus study up to the age of 6 years. *Clin Exp Allergy*. Apr 2010;40(4):627-636.
6. Bhat SS, Dubey A. Acidogenic potential of Soya infant formula in comparison with regular infant formula and bovine milk: a plaque pH study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. Mar 2003;21(1):30-34.
7. Bouwstra H, Dijck-Brouwer DA, Boehm G, Boersma ER, Muskiet FA, Hadders-Algra M. Long-chain polyunsaturated fatty acids and neurological developmental outcome at 18 months in healthy term infants. *Acta Paediatr*. Jan 2005;94(1):26-32.
8. Bullen JJ, Rogers HJ, Leigh L. Iron-binding proteins in milk and resistance to *Escherichia coli* infection in infants. *British medical journal*. 1972;1(5792):69-75.
9. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: A prospective study. *Archives of Disease in Childhood*. 1993;68(6):724-728.
10. Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Apr 1997;24(4):380-388.
11. Couper JJ, Steele C, Beresford S, et al. Lack of association between duration of breast-

- feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes*. Nov 1999;48(11):2145-2149.
12. Daniels L, Gibson RA, Simmer K, Van Dael P, Makrides M. Selenium status of term infants fed selenium-supplemented formula in a randomized dose-response trial. *Am J Clin Nutr*. Jul 2008;88(1):70-76.
 13. David TJ. Infant feeding causes all cases of asthma, eczema, and hay fever. Or does it? *Arch Dis Child*. Aug 1998;79(2):97-98.
 14. Euler AR, Mitchell DK, Kline R, Pickering LK. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with unsupplemented formula and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Feb 2005;40(2):157-164.
 15. Forster J, Dungs M, Wais U, Urbanek R. [Atopy-suggesting symptoms in the first 2 years of life. Effect of gestational age, nutrition and social class]. *Klin Padiatr*. May-Jun 1990;202(3):136-140.
 16. Fuchs G, DeWier M, Hutchinson S, Sundeen M, Schwartz S, Suskind R. Gastrointestinal blood loss in older infants: impact of cow milk versus formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jan 1993;16(1):4-9.
 17. Fuchs GJ, Farris RP, DeWier M, et al. Iron status and intake of older infants fed formula vs cow milk with cereal. *Am J Clin Nutr*. Sep 1993;58(3):343-348.
 18. Fussman C, Todem D, Forster J, Arshad H, Urbanek R, Karmaus W. Cow's milk exposure and asthma in a newborn cohort: repeated ascertainment indicates reverse causation. *J Asthma*. Mar 2007;44(2):99-105.
 19. Girard J, Issad T, Maury J, et al. Influence of the weaning diet on the changes of glucose metabolism and of insulin sensitivity. *Proc Nutr Soc*. Aug 1993;52(2):325-333.
 20. Greene HL, Specker BL, Smith R, Murrell J, Swift L. Plasma riboflavin concentrations in infants fed human milk versus formula: comparison with values in rats made riboflavin deficient and human cord blood. *J Pediatr*. Dec 1990;117(6):916-920.
 21. Halcken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol*. Nov 1993;4(4):173-181.
 22. Halpern SR, Sellars WA, Johnson RB, Anderson DW, Saperstein S, Reisch JS. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow milk. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 1973;51(3):139-151.
 23. Han YS, Park HY, Ahn KM, Lee JS, Choi HM, Lee SI. Short-term effect of partially hydrolyzed formula on the prevention of development of atopic dermatitis in infants at high risk. *J Korean Med Sci*. Aug 2003;18(4):547-551.
 24. Hariharan K, Kurien S, Rao SV. Effect of supplementation of milk fat with peanut oil on blood lipids and lipoproteins in infants. *Int J Food Sci Nutr*. Nov 1995;46(4):309-317.
 25. Hasselbalch H, Jeppesen DL, Engelmann MD, Michaelsen KF, Nielsen MB. Decreased thymus size in formula-fed infants compared with breastfed infants. *Acta Paediatr*. Sep 1996;85(9):1029-1032.
 26. Heresi G, Pizarro F, Olivares M, et al. Effect of supplementation with an iron-fortified milk on incidence of diarrhea and respiratory infection in urban-resident infants. *Scand J Infect Dis*. 1995;27(4):385-389.
 27. Herting DC, Drury EJ. Vitamin E content of milk, milk products, and simulated milks: relevance to infant nutrition. *The American journal of clinical nutrition*. 1969;22(2):147-155.
 28. Hogenbirk K, Peters M, Bouman P, Sturk A, Buller HA. The effect of formula versus breast feeding and exogenous vitamin K1 supplementation on circulating levels of vitamin K1 and vitamin K-dependent clotting factors in newborns. *Eur J Pediatr*. Jan 1993;152(1):72-74.
 29. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2010;126(1):77-82 e71.
 30. Kimpimaki T, Erkkola M, Korhonen S, et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive

- beta-cell autoimmunity. *Diabetologia*. Jan 2001;44(1):63-69.
31. Kohn G, Sawatzki G, van Biervliet JP, Rosseneu M. Diet and the essential fatty acid status of term infants. *Acta Paediatr Suppl*. Sep 1994;402:69-74.
 32. Kokinopoulos D, Photopoulos S, Varvarigou N, Kafegidakis L, Xanthou M. The effect of human milk, protein-fortified human milk and formula on immunologic factors of newborn infants. *Adv Exp Med Biol*. 1991;310:77-85.
 33. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, et al. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes*. Feb 1993;42(2):288-295.
 34. Kostraba JN, Dorman JS, LaPorte RE, et al. Early infant diet and risk of IDDM in blacks and whites. A matched case-control study. *Diabetes Care*. May 1992;15(5):626-631.
 35. Lien EL, Davis AM, Euler AR. Growth and safety in term infants fed reduced-protein formula with added bovine alpha-lactalbumin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Feb 2004;38(2):170-176.
 36. Lindfors AT, Danielsson L, Enocksson E, Johansson SG, Westin S. Allergic symptoms up to 4-6 years of age in children given cow milk neonatally. A prospective study. *Allergy*. Jun 1992;47(3):207-211.
 37. Ludvigsson J. Cow-milk-free diet during last trimester of pregnancy does not influence diabetes-related autoantibodies in nondiabetic children. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
 38. Mallet E, Henocq A. Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. *J Pediatr*. Nov 1992;121(5 Pt 2):S95-100.
 39. Mammìna C, Di Carlo P, Cipolla D, et al. Nosocomial colonization due to imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* epidemiologically linked to breast milk feeding in a neonatal intensive care unit. *Acta Pharmacol Sin*. Dec 2008;29(12):1486-1492.
 40. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl*. May 1996;414:1-21.
 41. Marshall AL, Chetwynd A, Morris JA, et al. Type 1 diabetes mellitus in childhood: a matched case control study in Lancashire and Cumbria, UK. *Diabet Med*. Sep 2004;21(9):1035-1040.
 42. Melichar V, Zoula J. Nitrogen and fat retention in hypotrophic infants fed breast milk, formula, half-cream cow milk or full-cream cow milk (author's transl). *P?diatrie und P?dologie*. 1973;8(1):6-14.
 43. Mills AF. Surveillance for anaemia: Risk factors in patterns of milk intake. *Archives of Disease in Childhood*. 1990;65(4):428-431.
 44. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA*. Aug 28 1996;276(8):609-614.
 45. Odelram H, Vanto T, Jacobsen L, Kjellman NI. Whey hydrolysate compared with cow's milk-based formula for weaning at about 6 months of age in high allergy-risk infants: effects on atopic disease and sensitization. *Allergy*. Mar 1996;51(3):192-195.
 46. Pizarro F, Yip R, Dallman PR, Olivares M, Hertrampf E, Walter T. Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J Pediatr*. May 1991;118(5):687-692.
 47. Ram FS, Ducharme FM, Scarlett J. WITHDRAWN: Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD003795.
 48. Ricco RG, Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Daneluzzi JC, Ferlin ML, Muccillo G. Growth of exclusively breast-fed infants from a poor urban population. *Archivos latinoamericanos de nutricion*. 2001;51(2):122-126.
 49. Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at <LT> or = 6 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89(6):1846-1856.
 50. Specker BL, Tsang RC, Ho ML, Landi TM, Gratton TL. Low serum calcium and high parathyroid hormone levels in neonates fed 'humanized' cow's milk-based formula. *Am*

-
- J Dis Child*. Aug 1991;145(8):941-945.
51. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation*. Apr 19 2005;111(15):1897-1903.
 52. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA*. Aug 15 2001;286(7):807-814.
 53. Strotmeyer ES, Yang Z, LaPorte RE, et al. Infant diet and type 1 diabetes in China. *Diabetes Res Clin Pract*. Sep 2004;65(3):283-292.
 54. Telahun M, Abdulkadir J, Kebede E. The relation of early nutrition, infections and socio-economic factors to the development of childhood diabetes. *Ethiopian Medical Journal*. 1994;32(4):239-244.
 55. Turck D, Grillon C, Lachambre E, et al. Adequacy and safety of an infant formula with a protein/energy ratio of 1.8 g/100 kcal and enhanced protein efficiency for term infants during the first 4 months of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Sep 2006;43(3):364-371.
 56. Vaarala O, Kaste J, Klemetti P, Saukkonen T, Savilahti E, Akerblom HK. Development of immune response to orally administered cow milk protein in young children. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1996;778(pp 429-430).
 57. Vaarala O, Paronen J, Otonkoski T, Akerblom HK. Cow milk feeding induces antibodies to insulin in children - A link between cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus? *Scandinavian Journal of Immunology*. 1998;47(2):131-135.
 58. Vandenplas Y, Hauser B, Van Den Borre C, et al. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *European journal of pediatrics*. 1995;154(6):488-494.
 59. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Sacre L, Dab I. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy*. 1992(5):419-424.
 60. Virtanen SM, Hyppönen E, Läärä E, et al. Cow's milk consumption, disease-associated autoantibodies and Type 1 diabetes mellitus: A follow-up study in siblings of diabetic children. *Diabetic Medicine*. 1998;15(9):730-738.
 61. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2007;119(3):718-725.
 62. von Berg A, Koletzko S, Grubl A, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2003;111(3):533-540.
 63. Willems R, Duchateau J, Magrez P, Denis R, Casimir G. Influence of hypoallergenic milk formula on the incidence of early allergic manifestations in infants predisposed to atopic diseases. *Ann Allergy*. Aug 1993;71(2):147-150.
 64. Wilson JF, Lahey ME, Heiner DC. Studies on iron metabolism. V. Further observations on cow's milk-induced gastrointestinal bleeding in infants with iron-deficiency anemia. *J Pediatr*. Mar 1974;84(3):335-344.
 65. Xinias I, Mouane N, Le Luyer B, et al. Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants. *Dig Liver Dis*. Jan 2005;37(1):23-27.
 66. Zadik Z, Borondukov E, Zung A, Reifen R. Adult height and weight of breast-fed and bottle-fed Israeli infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Oct 2003;37(4):462-467.

7.2.3 Ausschluss wegen nicht zutreffender Intervention (71)

1. Altintas D, Guneser S, Evliyaoglu N, Yuksel B, Atici A, Serbest M. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. *Acta Paediatr.* Nov 1995;84(11):1320-1321.
2. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet.* 2002;359(9322):2003-2004.
3. Bandurska-Stankiewicz E, Rutkowska J. Environmental risk factors for type 1 diabetes in the north of Poland. *Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna.* 2008;8(2):81-84.
4. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clinical and Experimental Allergy.* 2002;32(2):205-209.
5. Bogen DL, Hanusa BH, Whitaker RC. The effect of breast-feeding with and without formula use on the risk of obesity at 4 years of age. *Obes Res.* Sep 2004;12(9):1527-1535.
6. Buck RH, Thomas DL, Winship TR, et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: Immune cell development. *Pediatr Res.* Dec 2004;56(6):891-900.
7. Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR. Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age. *Am J Clin Nutr.* Mar 2006;83(3):550-558.
8. Burr ML, Merrett TG, Dunstan FD, Maguire MJ. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy.* Nov 1997;27(11):1247-1253.
9. Cao Y, Rao SD, Phillips TM, et al. Are breast-fed infants more resilient? Feeding method and cortisol in infants. *J Pediatr.* Mar 2009;154(3):452-454.
10. Chirico G, Gasparoni A, Ciardelli L, De Amici M, Colombo A, Rondini G. Immunogenicity and antigenicity of a partially hydrolyzed cow's milk infant formula. *Allergy.* 1997(1):82-88.
11. Courage ML, McCloy UR, Herzberg GR, et al. Visual acuity development and fatty acid composition of erythrocytes in full-term infants fed breast milk, commercial formula, or evaporated milk. *J Dev Behav Pediatr.* Feb 1998;19(1):9-17.
12. Dahlquist G, Savilahti E, Landin-Olsson M. An increased level of antibodies to β -lactoglobulin is a risk determinant for early-onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus independent of islet cell antibodies and early introduction of cow's milk. *Diabetologia.* 1992;35(10):980-984.
13. de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, Heymans HS, Brunekreef B. The effect of brief neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. *Arch Dis Child.* May 2002;86(5):365-369.
14. Demmers TA, Jones PJ, Wang Y, Krug S, Creutzinger V, Heubi JE. Effects of early cholesterol intake on cholesterol biosynthesis and plasma lipids among infants until 18 months of age. *Pediatrics.* Jun 2005;115(6):1594-1601.
15. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: A 10-year longitudinal study. *Pediatrics.* 1990;86(4):541-546.
16. Gilchrist JM, Moore MB, Andres A, Estroff JA, Badger TM. Ultrasonographic patterns of reproductive organs in infants fed soy formula: comparisons to infants fed breast milk and milk formula. *J Pediatr.* Feb 2010;156(2):215-220.
17. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo Jr CA, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *Journal of the American Medical Association.* 2001;285(19):2461-2467.
18. Goulding A, Rockell JE, Black RE, Grant AM, Jones IE, Williams SM. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc.* Feb 2004;104(2):250-253.
19. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: The DARLING Study. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1993;58(2):152-161.
20. Hetzner NM, Razza RA, Malone LM, Brooks-Gunn J. Associations among feeding behaviors during infancy and child illness at two years. *Matern Child Health J.* Nov

- 2009;13(6):795-805.
21. Hyppönen E, Kenward MG, Virtanen SM, et al. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(12):1961-1965.
 22. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis*. Jun 2005;37(6):432-438.
 23. Jing H, Gilchrist JM, Badger TM, Pivik RT. A longitudinal study of differences in electroencephalographic activity among breastfed, milk formula-fed, and soy formula-fed infants during the first year of life. *Early Hum Dev*. Feb 2010;86(2):119-125.
 24. Johnson B, Gargiullo P, Murphy TV, Parashar UD, Patel MM. Sociodemographic and dietary risk factors for natural infant intussusception in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Oct 2010;51(4):458-463.
 25. Juvonen P, Mansson M, Andersson C, Jakobsson I. Allergy development and macromolecular absorption in infants with different feeding regimens during the first three days of life. A three-year prospective follow-up. *Acta Paediatr*. Sep 1996;85(9):1047-1052.
 26. Juvonen P, Mansson M, Jakobsson I. Does early diet have an effect on subsequent macromolecular absorption and serum IgE? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Apr 1994;18(3):344-349.
 27. Juvonen P, Mansson M, Kjellman NI, Bjorksten B, Jakobsson I. Development of immunoglobulin G and immunoglobulin E antibodies to cow's milk proteins and ovalbumin after a temporary neonatal exposure to hydrolyzed and whole cow's milk proteins. *Pediatr Allergy Immunol*. Aug 1999;10(3):191-198.
 28. Khan F, Green FC, Forsyth JS, Greene SA, Newton DJ, Belch JJ. The beneficial effects of breastfeeding on microvascular function in 11- to 14-year-old children. *Vasc Med*. May 2009;14(2):137-142.
 29. Kiefte-de Jong JC, Escher JC, Arends LR, et al. Infant nutritional factors and functional constipation in childhood: the Generation R study. *Am J Gastroenterol*. Apr 2010;105(4):940-945.
 30. Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. Jun 2009;89(6):1836-1845.
 31. Lasekan JB, Koo WW, Walters J, Neylan M, Luebbbers S. Growth, tolerance and biochemical measures in healthy infants fed a partially hydrolyzed rice protein-based formula: a randomized, blinded, prospective trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006;25(1):12-19.
 32. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life - Results from the gini-birth cohort study. *Journal of Pediatrics*. 2004;144(5):602-607.
 33. Lonnerdal B, Hernell O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element fortified milk-based infant formula. *Acta Paediatr*. Apr 1994;83(4):367-373.
 34. Martin RM, McCarthy A, Smith GD, Davies DP, Ben-Shlomo Y. Infant nutrition and blood pressure in early adulthood: the Barry Caerphilly Growth study. *The American journal of clinical nutrition*. 2003(6):1489-1497.
 35. McNiel ME, Labbok MH, Abrahams SW. What are the risks associated with formula feeding? A re-analysis and review. *Birth*. Mar 2010;37(1):50-58.
 36. Meloni T, Marinaro AM, Mannazzu MC, et al. IDDM and early infant feeding. Sardinian case-control study. *Diabetes Care*. Mar 1997;20(3):340-342.
 37. Michels KB, Willett WC, Graubard BI, et al. A longitudinal study of infant feeding and obesity throughout life course. *Int J Obes (Lond)*. Jul 2007;31(7):1078-1085.
 38. Mimouni F, Campaigne B, Neylan M, Tsang RC. Bone mineralization in the first year of life in infants fed human milk, cow-milk formula, or soy-based formula. *Journal of Pediatrics*. 1993;122(3):348-354.
 39. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, MacFadyen U, Stephenson T, Lucas A. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial. *Arch Dis Child*. Sep 1999;81(3):247-252.
 40. Oddy WH. Breastfeeding and asthma in children: findings from a West Australian

- study. *Breastfeed Rev.* Mar 2000;8(1):5-11.
41. Oddy WH, Sherriff JL, de Klerk NH, et al. The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *Am J Public Health.* Sep 2004;94(9):1531-1537.
 42. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003741.
 43. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003664.
 44. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Infant feeding and blood cholesterol: A study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics.* 2002;110(3):597-608.
 45. Penrod JC, Anderson K, Acosta PB. Impact on iron status of introducing cow's milk in the second six months of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* May 1990;10(4):462-467.
 46. Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against celiac disease in childhood--epidemiological evidence. *Adv Exp Med Biol.* 2002;503:115-123.
 47. Ponder DL, Innis SM, Benson JD, Siegman JS. Docosahexaenoic acid status of term infants fed breast milk or infant formula containing soy oil or corn oil. *Pediatr Res.* Dec 1992;32(6):683-688.
 48. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Infant feeding, solid foods and hospitalisation in the first 8 months after birth. *Arch Dis Child.* Feb 2009;94(2):148-150.
 49. Ram FS, Ducharme FM, Scarlett J. Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD003795.
 50. Rudzeviciene O, Narkeviciute I, Eidukevicius R. Lactose malabsorption in young Lithuanian children with atopic dermatitis. *Acta Paediatr.* Apr 2004;93(4):482-486.
 51. Sandström O, Lönnerdal B, Graverholt G, Hernell O. Effects of alpha-lactalbumin-enriched formula containing different concentrations of glycomacropeptide on infant nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2008;87(4):921-928.
 52. Savino F, Costamagna M, Prino A, Oggero R, Silvestro L. Leptin levels in breast-fed and formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2002;91(9):897-902.
 53. Savino F, Nanni GE, Maccario S, Oggero R, Mussa GC. Relationships between IGF-I and weight Z score, BMI, tricipital skin-fold thickness, type of feeding in healthy infants in the first 5 months of life. *Ann Nutr Metab.* Mar-Apr 2005;49(2):83-87.
 54. Savino F, Oggero R, Prino A, Mostert M. Hypoantigenic (HA) milk formula and blood cholesterol level in infants at 3 months of age. *Acta Paediatr.* Sep 1997;86(9):1003-1005.
 55. Schaller JP, Kuchan MJ, Thomas DL, et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 1: Humoral responses. *Pediatr Res.* Dec 2004;56(6):883-890.
 56. Schmidt IM, Damgaard IN, Boisen KA, et al. Increased kidney growth in formula-fed versus breast-fed healthy infants. *Pediatr Nephrol.* Oct 2004;19(10):1137-1144.
 57. Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, Kuijten RH, Kester AD. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr.* Aug 1993;152(8):640-644.
 58. Sellars WA, Halpern SR, Johnson RB, Anderson Jr DW, Saperstein S, Shannon Jr BS. New growth charts: soy, cow, and breast milk comparison. *Annals of Allergy.* 1971;29(3):126-134.
 59. Siltanen M, Kajosaari M, Poussa T, Saarinen KM, Savilahti E. A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age. *Allergy.* Jun 2003;58(6):524-530.
 60. Singhal A, Morley R, Cole TJ, et al. Infant nutrition and stereoacuity at age 4-6 y. *Am J Clin Nutr.* Jan 2007;85(1):152-159.
 61. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics.* Jul 2008;122(1):e115-122.
 62. Stahlberg MR. Infantile colic: occurrence and risk factors. *Eur J Pediatr.* Dec 1984;143(2):108-111.

63. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. May 1998;101(5):587-593.
64. Vaarala O, Knip M, Paronen J, et al. Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes*. Jul 1999;48(7):1389-1394.
65. Venkataraman PS, Luhar H, Neylan MJ. Bone mineral metabolism in full-term infants fed human milk, cow milk-based, and soy-based formulas. *Am J Dis Child*. Nov 1992;146(11):1302-1305.
66. Virtanen SM, Rasanen L, Ylonen K, et al. Early introduction of dairy products associated with increased risk of IDDM in Finnish children. *Diabetes*. 1993;42(12):1786-1790.
67. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Diabetologia*. 1994;37(4):381-387.
68. Wahlberg J, Fredriksson J, Nikolic E, Vaarala O. Environmental factors related to the induction of beta-cell autoantibodies in 1-yr-old healthy children. *Pediatric Diabetes*. 2005;6(4):199-205.
69. Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, Irvine L, Hau C, Howie PW. Relation of infant diet to childhood health: Seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *British Medical Journal*. 1998;316(7124):21-25.
70. Yis U, Ozturk Y, Sisman AR, Uysal S, Soylu OB, Buyukgebiz B. The relation of serum ghrelin, leptin and insulin levels to the growth patterns and feeding characteristics in breast-fed versus formula-fed infants. *Turk J Pediatr*. Jan-Feb 2010;52(1):35-41.
71. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 1995;95(6):1179-1190.

7.2.4 Ausschluss wegen nicht zutreffender Vergleichsintervention (24)

1. Akeson PM, Axelsson IE, Raiha NC. Growth and nutrient intake in three- to twelve-month-old infants fed human milk or formulas with varying protein concentrations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jan 1998;26(1):1-8.
2. Alexander DD, Schmitt DF, Tran NL, Barraij LM, Cushing CA. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and atopic dermatitis risk reduction: a systematic review of the literature. *Nutr Rev*. Apr 2010;68(4):232-245.
3. Auestad N, Halter R, Hall RT, et al. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics*. Aug 2001;108(2):372-381.
4. Elwood PC, Haley TJJ, Hughes SJ. Child growth (0-5 years), and the effect of entitlement to a milk supplement. *Archives of Disease in Childhood*. 1981;56(11):831-835.
5. Exl BM, Deland U, Secretin MC, Preysch U, Wall M, Shmerling DH. Improved general health status in an unselected infant population following an allergen-reduced dietary intervention programme: the ZUFF-STUDY-PROGRAMME. Part II: infant growth and health status to age 6 months. *ZUG-FrauenFeld. Eur J Nutr*. Aug 2000;39(4):145-156.
6. Gustafsson D, Lowhagen T, Andersson K. Risk of developing atopic disease after early feeding with cows' milk based formula. *Arch Dis Child*. Aug 1992;67(8):1008-1010.
7. Gutierrez-Castrellon P, Mora-Magana I, Diaz-Garcia L, Jimenez-Gutierrez C, Ramirez-Mayans J, Solomon-Santibanez GA. Immune response to nucleotide-supplemented infant formulae: systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. Oct 2007;98 Suppl 1:S64-67.
8. Hopkins D, Emmett P, Steer C, Rogers I, Noble S, Emond A. Infant feeding in the second 6 months of life related to iron status: an observational study. *Arch Dis Child*. Oct 2007;92(10):850-854.
9. Keller KM, Burgin-Wolff A, Menger H, Lippold R, Wirth S, Baumann W. IgG, IgA, and IgE antibodies to cow milk proteins in an allergy prevention study. *Adv Exp Med Biol*. 1991;310:467-473.

10. Lasekan JB, Ostrom KM, Jacobs JR, et al. Growth of newborn, term infants fed soy formulas for 1 year. *Clin Pediatr (Phila)*. Oct 1999;38(10):563-571.
11. Lucas A, Stafford M, Morley R, et al. Efficacy and safety of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant-formula milk: a randomised trial. *Lancet*. Dec 4 1999;354(9194):1948-1954.
12. Makrides M, Neumann MA, Jeffrey B, Lien EL, Gibson RA. A randomized trial of different ratios of linoleic to alpha-linolenic acid in the diet of term infants: effects on visual function and growth. *Am J Clin Nutr*. Jan 2000;71(1):120-129.
13. Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, Moran JR, Kjellman NI. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child*. Jul 1997;77(1):4-10.
14. Ong KK, Emmett PM, Noble S, Ness A, Dunger DB. Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. *Pediatrics*. Mar 2006;117(3):e503-508.
15. Ostrom KM, Jacobs JR, Merritt RJ, Murray RD. Decreased regurgitation with a soy formula containing added soy fiber. *Clin Pediatr (Phila)*. Jan-Feb 2006;45(1):29-36.
16. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey-Smith G, Gillman MW, Cook DG. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr*. Dec 2005;82(6):1298-1307.
17. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. May 2005;115(5):1367-1377.
18. Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr*. Aug 2008;88(2):305-314.
19. Ozmert EN, Kale-Cekinmez E, Yurdakok K, Sekerel BE. Determinants of allergic signs and symptoms in 24- 48-month-old Turkish children. *Turk J Pediatr*. Mar-Apr 2009;51(2):103-109.
20. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 1999;104(2 Pt 1):457-461.
21. Specker BL, Beck A, Kalkwarf H, Ho M. Randomized trial of varying mineral intake on total body bone mineral accretion during the first year of life. *Pediatrics*. Jun 1997;99(6):E12.
22. van Odijk J, Hulthen L, Ahlstedt S, Borres MP. Introduction of food during the infant's first year: a study with emphasis on introduction of gluten and of egg, fish and peanut in allergy-risk families. *Acta Paediatr*. Apr 2004;93(4):464-470.
23. Vendt N, Grunberg H, Leedo S, Tillmann V, Talvik T. Prevalence and causes of iron deficiency anemias in infants aged 9 to 12 months in Estonia. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43(12):947-952.
24. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2008;121(6):1442-1447.

7.2.5 Ausschluss wegen nicht zutreffender Forschungsfrage (9)

1. Dewey KG, Nommsen-Rivers LA, Heinig MJ, Cohen RJ. Lactogenesis and infant weight change in the first weeks of life. *Adv Exp Med Biol*. 2002;503:159-166.
2. Freudenheim JL, Marshall JR, Graham S, et al. Exposure to breastmilk in infancy and the risk of breast cancer. *Epidemiology*. May 1994;5(3):324-331.
3. Johnson DL, Swank PR, Howie VM, Baldwin CD, Owen M. Breast feeding and children's intelligence. *Psychol Rep*. Dec 1996;79(3 Pt 2):1179-1185.
4. Keller KM, Burgin-Wolff A, Lippold R, Lentze MJ. [Quality assurance in diagnostics: are there normal values for IgG-antibodies to cow's milk proteins?]. *Klin Padiatr*. Sep-Oct 1999;211(5):384-388.

5. Keller KM, Burgin-Wolff A, Lippold R, Wirth S, Lentze MJ. The diagnostic significance of IgG cow's milk protein antibodies re-evaluated. *Eur J Pediatr*. Apr 1996;155(4):331-337.
6. Nielsen GA, Thomsen BL, Michaelsen KF. Influence of breastfeeding and complementary food on growth between 5 and 10 months. *Acta Paediatr*. Sep 1998;87(9):911-917.
7. Potur AH, Kalmaz N. An investigation into feeding errors of 0-4-month-old infants. *J Trop Pediatr*. Apr 1995;41(2):120-122.
8. Saarinen KM, Savilahti E. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. Mar 2000;30(3):400-406.
9. Sampaio G, Marinho S, Prates S, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Transient vs persistent cow's milk allergy and development of other allergic diseases. *Allergy*. Mar 2005;60(3):411-412.

7.2.6 Ausschluss wegen nicht zutreffendem Endpunkt (4)

1. Bayley TM, Alasmi M, Thorkelson T, et al. Longer term effects of early dietary cholesterol level on synthesis and circulating cholesterol concentrations in human infants. *Metabolism*. Jan 2002;51(1):25-33.
2. Mira M, Alperstein G, Karr M, et al. Haem iron intake in 12-36 month old children depleted in iron: case-control study. *BMJ*. Apr 6 1996;312(7035):881-883.
3. Montalto MB, Benson JD. Nutrient intakes of older infants: effect of different milk feedings. *J Am Coll Nutr*. 1986;5(4):331-341.
4. Routi T, Ronnema T, Viikari JS, Leino A, Valimaki IA, Simell OG. Tracking of serum lipoprotein (a) concentration and its contribution to serum cholesterol values in children from 7 to 36 months of age in the STRIP Baby Study. Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Babies. *Ann Med*. Dec 1997;29(6):541-547.

7.2.7 Ausschluss wegen nicht zutreffendem Studiendesign (22)

1. Aboudiab T, Bourghol J, Boulot F, Al Hawari S, Leke L, Desprez P. [Non IgE-dependent milk protein and extensifs hydrolysats hypersensitivity revealed by atopic dermatitis, hypotrophy and polyuria]. *Arch Pediatr*. Apr 2010;17(4):429-430.
2. Agostoni C, Riva E, Scaglioni S, Marangoni F, Radaelli G, Giovannini M. Dietary fats and cholesterol in Italian infants and children. *Am J Clin Nutr*. Nov 2000;72(5 Suppl):1384S-1391S.
3. Akerblom HK, Savilhti E, Saukkonen TT, et al. The case for elimination of cow's milk in early infancy in the prevention of type 1 diabetes: The Finnish experience. *Diabetes/Metabolism Reviews*. 1993;9(4):269-278.
4. Andiran F, Dayi S, Mete E. Cows milk consumption in constipation and anal fissure in infants and young children. *J Paediatr Child Health*. Jul 2003;39(5):329-331.
5. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A, Selek S, Demirkol MR. Breast milk provides better antioxidant power than does formula. *Nutrition*. Jun 2006;22(6):616-619.
6. Bohles H, Aschenbrenner M, Roth M, von Loewenich V, Ball F, Usadel KH. Development of thyroid gland volume during the first 3 months of life in breast-fed versus iodine-supplemented and iodine-free formula-fed infants. *Clin Invest*. Jan 1993;71(1):13-20.
7. Bramhagen AC, Axelsson I. Iron status of children in southern Sweden: Effects of cow's milk and follow-on formula. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 1999;88(12):1333-1337.
8. Carlson SE, Ford AJ, Werkman SH, Peoples JM, Koo WW. Visual acuity and fatty acid status of term infants fed human milk and formulas with and without docosahexaenoate and arachidonate from egg yolk lecithin. *Pediatr Res*. May 1996;39(5):882-888.
9. Chierici R, Sawatzki G, Tamisari L, Volpato S, Vigi V. Supplementation of an adapted

- formula with bovine lactoferrin. 2. Effects on serum iron, ferritin and zinc levels. *Acta Paediatr.* Jun-Jul 1992;81(6-7):475-479.
10. Florey CD, Leech AM, Blackhall A. Infant feeding and mental and motor development at 18 months of age in first born singletons. *Int J Epidemiol.* 1995;24 Suppl 1:S21-26.
 11. Freeman VE, Mulder J, van't Hof MA, Hoey HM, Gibney MJ. A longitudinal study of iron status in children at 12, 24 and 36 months. *Public health nutrition.* 1998;1(2):93-100.
 12. Friel JK, Andrews WL, Edgecombe C, et al. Eighteen-month follow-up of infants fed evaporated milk formula. *Can J Public Health.* Jul-Aug 1999;90(4):240-243.
 13. Gunnarsson BS, Thorsdottir I, Palsson G. Iron status in 2-year-old Icelandic children and associations with dietary intake and growth. *Eur J Clin Nutr.* Jun 2004;58(6):901-906.
 14. Horne RS, Parslow PM, Ferens D, Watts AM, Adamson TM. Comparison of evoked arousability in breast and formula fed infants. *Arch Dis Child.* Jan 2004;89(1):22-25.
 15. Jenmalm MC, Bjorksten B. Exposure to cow's milk during the first 3 months of life is associated with increased levels of IgG subclass antibodies to beta-lactoglobulin to 8 years. *J Allergy Clin Immunol.* Oct 1998;102(4 Pt 1):671-678.
 16. Juto P, Moller C, Engberg S, Bjorksten B. Influence of type of feeding on lymphocyte function and development of infantile allergy. *Clinical allergy.* 1982;12(4):409-416.
 17. Michaelsen KF, Milman N, Samuelson G. A longitudinal study of iron status in healthy Danish infants: effects of early iron status, growth velocity and dietary factors. *Acta Paediatr.* Sep 1995;84(9):1035-1044.
 18. Raiha NC, Fazzolari-Nesci A, Cajozzo C, et al. Whey predominant, whey modified infant formula with protein/energy ratio of 1.8 g/100 kcal: adequate and safe for term infants from birth to four months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Sep 2002;35(3):275-281.
 19. Soyulu A, Kasap B, Soyulu OB, Turkmen M, Kavukcu S. Does feeding in infancy effect the development of IgA nephropathy? *Pediatr Nephrol.* Jul 2007;22(7):1040-1044.
 20. Wharf SG, Fox TE, Fairweather-Tait SJ, Cook JD. Factors affecting iron stores in infants 4-18 months of age. *European journal of clinical nutrition.* 1997;51(8):504-509.
 21. Woodruff CW, Wright SW, Wright RP. The role of fresh cow's milk in iron deficiency. II. Comparison of fresh cow's milk with a prepared formula. *Am J Dis Child.* Jul 1972;124(1):26-30.
 22. Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, et al. Cow milk feeding in infancy: further observations on blood loss from the gastrointestinal tract. *J Pediatr.* Jan 1990;116(1):11-18.

7.2.8 Ausschluss wegen nicht zutreffender Sprache (15)

1. Adamska I, Los-Rycharska E, Swincow G, Czerwionka-Szaflarska M. [Comparison of the rate of body weight increase in children fed with cow's milk formulas and children with alimentary sensitivity, fed with milk-replacing mixtures]. *Med Wieku Rozwoj.* Jan-Mar 2004;8(1):75-85.
2. Arato A, Szalai K, Tausz I, Szonyi L. [Favorable effect of breast feeding and late introduction of cow's milk on the prevention of suspected allergic symptoms in infancy]. *Orv Hetil.* Sep 8 1996;137(36):1979-1982.
3. Costa A, Oliveira P. About iron deficiency in early childhood. [Portuguese]. *Nascer e Crescer.* 2003;12(2):74-79.
4. de Seta L, Siani P, Cirillo G, Di Gruttola M, Cimaduomo L, Coletta S. [The prevention of allergic diseases with a hypoallergenic formula: a follow-up at 24 months. The preliminary results]. *Pediatr Med Chir.* May-Jun 1994;16(3):251-254.
5. De Tomas ME, Mercuri O, De Serres CT, Marin MC, Rodrigo A. [Effect of the administration of corn oil on the composition of fatty acids of plasma phospholipids in normal and malnourished infants fed with cow's milk]. *Medicina (B Aires).* 1994;54(5 Pt 1):385-391.
6. Lafuente Mesanza P, Ojembarrena Martinez E, Sasieta Altuna M, Pinan Frances MA, Urreta Dolora MJ, Lombardero Jimenez JL. [Anemia and depletion of iron reserves in

- healthy 12-month-old infants]. *An Esp Pediatr*. Jul 1992;37(1):24-28.
7. Lukushkina EF, Netrobenko OK, Durmashkina AP, Baskakova EI. Characteristics of growth and carbohydrate metabolism in children during their feeding not adapted dairy products. *?ksperimental'naia i klinicheskaia gastro?nterologïa = Experimental & clinical gastroenterology*. 2010(1):41-47.
 8. Medjad-Guillou N, Henocq A, Arnaud-Battandier F. [Does the hydrolysis of proteins change the acceptability and the digestive tolerance of milk for infants? The results of a comparative and randomized prospective study]. *Ann Pediatr (Paris)*. Mar 1992;39(3):202-206.
 9. Milosavljevic N, Virijevic V. Methods of feeding and illness in infants in the first six months of life. [Croatian]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 1997;125(11-12):325-328.
 10. Moussalem M. Iron deficiency in newborns and infant. [French]. *Revue Medicale Libanaise*. 1999;11(1):12-16.
 11. Mutahada E, Leader D, Faber J, Freier S. [New infant formula based on soy milk and corn flour]. *Harefuah*. 1996(6):381-383, 439. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/383/CN-00127383/frame.html>.
 12. Olsen PT, Vikan H, Dramdal M, et al. [Iron status and weaning practices among healthy 1-year old infants]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. Feb 20 1995;115(5):612-614.
 13. Sanz Ortega J, Martorell Aragones A, Michavila Gomez A, Nieto Garcia A. [Incidence of IgE-mediated allergy to cow's milk proteins in the first year of life]. *An Esp Pediatr*. Jun 2001;54(6):536-539.
 14. Shao J, Sheng J, Dong W, Li YZ, Yu SC. [Effects of feeding intervention on development of eczema in atopy high-risk infants: an 18-month follow-up study]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. Sep 2006;44(9):684-687.
 15. Tantracheewathorn S, Lohajaroensub S. Incidence and risk factors of iron deficiency anemia in term infants. *J Med Assoc Thai*. Jan 2005;88(1):45-51.

7.2.9 Ausschluss wegen sonstigen Gründen (12)

1. Arenz S, Rückerl R, Koletzko B, Von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity - A systematic review. *International Journal of Obesity*. 2004;28(10):1247-1256.
2. Crowley E, Williams L, Roberts T, Jones P, Dunstan R. Evidence for a role of cow's milk consumption in chronic functional constipation in children: systematic review of the literature from 1980 to 2006. *Nutrition & Dietetics*. 2008;65(1):29-35.
3. Host A. Importance of the first meal on the development of cow's milk allergy and intolerance. *Allergy Proc*. Jul-Aug 1991;12(4):227-232.
4. Lukushkina EF, Netrobenko OK, Durmashkina AP, Baskakova E. [Characteristics of growth and carbohydrate metabolism in children during their feeding not adapted dairy products]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010(1):41-47.
5. Martin Esteban M, Bone Calvo J, Martorell Aragones A, Nevot Falco S, Plaza Martin AM. Adverse reactions to cow's milk proteins. *Allergol Immunopathol (Madr)*. Jul-Aug 1998;26(4):171-194.
6. Ngamphaiboon J, Tansupapol C, Chatchatee P. The efficacy of partially hydrolyzed formulas for allergy prevention in children under five years. *Asian Biomedicine*. 2009;3(3):245-254.
7. Oliveira MA, Osorio MM. [Cow's milk consumption and iron deficiency anemia in children]. *J Pediatr (Rio J)*. Sep-Oct 2005;81(5):361-367.
8. Poysa L, Korppi M, Remes K, Juntunen-Backman K. Atopy in childhood and diet in infancy. A nine-year follow-up study. I. Clinical manifestations. *Allergy Proc*. Mar-Apr 1991;12(2):107-111.
9. Ram FSF, Scarlett JF. Development of childhood asthma and formula milk. *British Journal of Midwifery*. 2004;12(4):221.
10. Rosenbauer J, Herzig P, Kaiser P, Giani G. Early nutrition and risk of Type 1 diabetes mellitus--a nationwide case-control study in preschool children. *Exp Clin Endocrinol*

-
- Diabetes*. Sep 2007;115(8):502-508.
11. Strobel S, Digeon B, Chastang C, et al. Effects of immediate postnatal feeding regimens on prevention of cow's milk allergy in a nonselected population of infants: immunological aspects. *World Congress of Perinatal Medicine*. 1993;63. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/687/CN-00227687/frame.html>.
 12. Vaarala O. Long-term effects of weaning habits: type-1 diabetes. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2005;56:175-182; discussion 182-174.

7.3 Anhang C: Charakteristika der exkludierten Studien (poor quality)

Tabelle 23: Charakteristika der Studien, die mit „poor“ bewertet wurden

Studie	Studien- design	Stichproben- umfang	Intervention/ Vergleich	Gründe für Ausschluss
Skrodeniene 2008 ¹⁰⁰	retrospektive Fall-Kontroll- Studie	212 (13 Fälle, 199 Kontrollen)	Alter bei Einführung von Kuhmilch, Kuhmilcheinführung ≤ 1 Mo vs. > 1 Mo; Kuhmilcheinführung ≤ 3 Mo vs. > 3 Mo	zu kleine Stichprobe der Fälle
Koopman et al. 1985 ¹⁰¹	Fall-Kontroll- Studie	143 Fall- Kontroll-Paare (lt. Text), 138 Fall-Kontroll- Paare (lt. Tabelle)	Kuhmilchkonsum Vergleich Kuhmilch vs. Formulanahrung	Unstimmigkeiten innerhalb des Artikels

7.4 Anhang D: Kriterien zur Qualitätsbeurteilung der einzelnen Studien

Zur Beurteilung der internen Validität der inkludierten Studien lagen je nach Studientyp (Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie und RCTs) standardisierte Beurteilungsfomulare vor. Die Instrumente zur Beurteilung von RCTs basieren auf Vorschlägen und Ansätzen zur Beurteilung des Bias Risikos, die von der Cochrane Collaboration³¹ und dem Centre for Reviews and Dissemination, der University of York³² entwickelt wurden. Die Beurteilung der Beobachtungsstudien orientiert sich an Merkmalen, die von Deeks et al. als wesentlich beschrieben wurden.³³ Die Beantwortung der untenstehenden Fragen war mit „ja“, „nein“ und „unklar“ möglich.

7.4.1 RCT

Selektion

- Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um StudienteilnehmerInnen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?
- War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz (allocation concealment) gewährleistet?

Vergleichbarkeit

- Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?
- Waren die StudienteilnehmerInnen verblindet?
- Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?
- Erhielten alle Studiengruppen, außer der zu untersuchenden Intervention, identische Behandlungen?

Endpunkte

- Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?
- War die allgemeine Drop-out Rate geringer als 20%?
- War die differenzielle Drop-out Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15%?
- Wurde eine Intention-to-treat (ITT-)Analyse durchgeführt und war dies korrekt?

-
- Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?

7.4.2 Fall-Kontroll-Studie

Selektion

- Wurde ein „Fall“ exakt definiert?
- Wurden die Studiengruppen aus derselben Population rekrutiert?
- Hatten Personen in der Fall- und in der Kontrollgruppe dasselbe Risiko der Exposition ausgesetzt zu werden?
- Ist die Verteilung prognostischer Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?
- Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich? Ist „Over-matching“ möglich?

Exposition

- Wurde die Exposition in der Fall- und Kontrollgruppe auf gleiche Art und im besten Fall verblindet beurteilt?
- War die Rate der Personen, die eine Beteiligung an der Studie abgelehnt haben, in beiden Gruppen ähnlich?
- Wurde eine adäquate statistische Analyse durchgeführt?

7.4.3 Kohortenstudie

Selektion

- Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?
- Wurde durch die AutorInnen ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?
- Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?

Vergleichbarkeit

- Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?
- Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?

Endpunkte

- Wurden Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt?
- Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?
- War die Studienlaufzeit adäquat und für alle Gruppen identisch?
- Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (>20%)
- Gab es eine hohe differenzielle Drop-out-Rate? (>15%)

7.5 Anhang E: Abstract Review Formular

Ref ID: _____

Initialen Reviewer: _____

Handelt es sich bei dem Artikel um eine primäre wissenschaftliche Arbeit (keine Editorials, Zusammenfassungen, Letters to the editor, Kommentare etc.)?	Ja	Nein STOPP!	Nicht ersichtlich
Handelt es sich bei der Population um <ul style="list-style-type: none"> • gesunde Kinder (im Falle einer Fall-Kontroll-Studie gilt dies nur für die Population der Kontrollgruppe) • Kinder aus industrialisierten Ländern • termingeborene Kinder zwischen der 17. Lebenswoche und dem Ende des 3. Lebensjahres? (keine Frühgeburt-Kinder und Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht)? 	Ja	Nein STOPP!	Nicht ersichtlich
Handelt es sich bei der Intervention um Konsum von: <ul style="list-style-type: none"> • pasteurisierter Tiermilch, • tierische Milchprodukten oder • Folgemilch, deren Nährstoffprofil der EU-Richtlinie entspricht? 	Ja	Nein STOPP!	Nicht ersichtlich
Ist der Artikel relevant für eine der Forschungsfragen?	Ja	Nein STOPP!	Nicht ersichtlich
Wird die Intervention im Vergleich mit einer Kontrollgruppe getestet (kontrollierte Studie) bzw. wird ein Dosisvergleich von Tiermilch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch angestellt?	Ja	Nein STOPP!	Nicht ersichtlich
Ist die Stichprobengröße > 40?	Ja	Nein STOPP!	Nicht ersichtlich
Soll dieser Abstract inkludiert werden? <i>(Bereits ein einmaliges "Nein" in einer der obigen Fragen bedeutet, dass der Abstract ausgeschlossen wird)</i>	Ja	Nein	

2. Review Initialen Reviewer: _____

Soll dieser Abstract inkludiert werden?	Ja	Nein	Nicht ersichtlich
--	----	------	-------------------

Soll dieser Artikel als Hintergrundliteratur inkludiert werden?	Ja
--	-----------

7.6 Anhang F: Volltext Review Formular

Referenz ID-Nr.: _____ Initialen des/der Reviewer/in: _____

Anmerkung: Dieses Formular enthält Fragen, deren Beantwortung das weitere Vorgehen in Bezug auf Ein- bzw. Ausschluss des betreffenden Volltextes ermöglichen soll.

Einschlusskriterien	Erfüllt der Artikel die Einschlusskriterien?		
1. Handelt es sich bei dem Artikel um eine primäre wissenschaftliche Arbeit (keine Editorials, Zusammenfassungen, narrative Reviews, Briefe, Kommentare etc.)?	Ja	Nein STOPP!	Unklar
2. Handelt es sich bei der Population um <input type="checkbox"/> gesunde Kinder* (kein Hinweis auf relevantes Gesundheitsproblem oder auf ein erhöhtes Risiko für Zielerkrankungen, keine Angabe betreffend Frühgeburt oder niedrigem Geburtsgewicht) <input type="checkbox"/> in industrialisierten Ländern (Bevölkerung sollte mit solchen aus europäischen Ländern vergleichbar sein) <input type="checkbox"/> zwischen der 17. Lebenswoche und dem Ende des 3. Lebensjahres? <i>* im Falle einer Fall-Kontroll-Studie gilt dies nur für die Population der Kontrollgruppe!</i>	Ja	Nein STOPP	Unklar
3. Handelt es sich bei der Intervention um Mehrfachgaben von Tiermilch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch, deren Nährstoffprofil der EU-Richtlinie entspricht? <input type="checkbox"/> pasteurisierte Tiermilch in Reinform <input type="checkbox"/> tierische Milchprodukte (Joghurt, Käse, Buttermilch, Molke) <input type="checkbox"/> Folgemilch, deren Nährstoffprofil der EU-Richtlinie entspricht	Ja	Nein STOPP	Unklar
4. Wird in der Studie zumindest einer der folgenden Vergleiche angestellt: <input type="checkbox"/> 17. LW bis 1.LJ: Muttermilch (Vollstillen bis zum 4. Lebensmonat)/Säuglingsanfangsnahrung vs. Folgemilch oder Tiermilch <input type="checkbox"/> 1.LJ bis 3. LJ: Folgemilch/Kindermilch vs. Tiermilch <input type="checkbox"/> 1.LJ bis 3. LJ: Folgemilch/Kindermilch vs. tierische	Ja	Nein STOPP	Unklar

<p>Milchprodukte</p> <p><input type="checkbox"/> Dosisvergleich von Tiermilch, tierischen Milchprodukten oder Folgemilch</p>			
<p>5. Ist der Artikel relevant für eine (oder mehrere) der folgenden Forschungsfragen?</p> <p><input type="checkbox"/> Studie behandelt die gesundheitlichen Auswirkungen (Wirkungen in Bezug auf festgelegte patientenrelevante Endpunkte bzw. schädliche Wirkungen) von oralem Konsum von Tiermilch (u/o tierischer Milchprodukte, u/o Folgemilch)</p> <p><input type="checkbox"/> Studie untersucht gesundheitsschädliche Effekte von oralem Konsum von Tiermilch (u/o tierischer Milchprodukte, u/o Folgemilch) und den Einfluss von Alter der Kinder oder Art der Milch?</p> <p><input type="checkbox"/> Studie vergleicht unterschiedliche Interventionsmerkmale (Zubereitungsart, Konzentration/ Dosis) in Bezug auf gesundheitliche Auswirkungen oder intermediäre Endpunkte (Surrogatparameter) bei oralem Konsum von Tiermilch (u/o tierischer Milchprodukte, u/o Folgemilch)?</p>	Ja	Nein STOPP	Unklar
<p>6. Untersucht die Studie patientenrelevante Endpunkte oder intermediäre Endpunkte die einen klaren, kausalen Zusammenhang mit einem intermediären Endpunkt haben?</p>	Ja	Nein STOPP	Unklar
<p>7. Handelt es sich beim Studiendesign um eine kontrollierte Studien (z.B.: RCT, kontrollierte Kohortenstudie, Fall-Kontrollstudie) der folgenden Art?</p> <p><input type="checkbox"/> Randomisierte kontrollierte Studie von mind. 40 Teilnehmer/innen?</p> <p><input type="checkbox"/> Kontrollierte Kohortenstudie von insgesamt mindestens 100 Personen?</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie von insgesamt mindestens 100 Personen?</p> <p><input type="checkbox"/> Meta-Analyse oder Systematischer Review?</p> <p><input type="checkbox"/> Andere kontrollierte Studie?</p>	Ja	Nein	Unklar

ENDGÜLTIGER STATUS DES VOLLTEXT-ARTIKELS

- Bitte hier ankreuzen, wenn der Artikel für den Review inkludiert werden soll.
- Nur Abstract**
Studie gemäß Abstract zutreffend, aber kein Volltext verfügbar
- Die Referenzliste dieses Artikel soll manuell durchsucht werden**
- Bitte hier ankreuzen, wenn der Artikel nicht für den Review inkludiert werden soll:**
Zutreffendes (Mehrfachauswahl möglich) zum weiteren Vorgehen ankreuzen:
 - X1 **Ausschluss wegen nicht zutreffendem Publikationstyp (keine primäre wiss. Arbeit)**
 - X2 **Ausschluss wegen nicht zutreffender Population**
 - X3 **Ausschluss wegen nicht zutreffender Intervention**
 - X4 **Ausschluss wegen nicht zutreffender Vergleichsintervention (z.B. teil- oder vollhydrolysierte Kindernahrung)**
 - X5 **Ausschluss wegen nicht zutreffender Forschungsfrage**
 - X6 **Ausschluss wegen nicht zutreffendem Endpunkt (Outcome)**
 - X7 **Ausschluss wegen nicht zutreffendem Studiendesign (z.B. Dauer, fehlende Kontrollgruppe, Stichprobengröße)**
 - X8 **Ausschluss wegen nicht zutreffender Sprache (d.h. Artikel nicht in deutscher oder englischer Sprache)**
 - X9 **Ausschluss wegen (bitte einfügen) _____**

Kommentare:

Zweite/r Reviewer/in	Initialen: _____	
Soll dieser Artikel inkludiert werden?	Ja	Nein

Soll dieser Artikel als Hintergrundliteratur inkludiert werden?	Ja
--	-----------