

## Ernährungsphysiologische Eignung von Säuglingsnahrung aus Ziegenmilch für Neugeborene: eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie

Übersetzung der Studie: Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double-blind randomised controlled trial

Shao J. Zhou<sup>a1a2a3</sup>, Thomas Sullivan<sup>a4</sup>, Robert A. Gibson<sup>a3</sup>, Bo Lönnerdal<sup>a5</sup>, Colin G. Prosser<sup>a6</sup>, Dianne J. Lowry<sup>a6</sup> and Maria Makrides<sup>a1a2a7 c1</sup>

<sup>a1</sup> Women's and Children's Health Research Institute, 72 King William Road, North Adelaide, SA 5006, Australia

<sup>a2</sup> Department of Paediatrics and Child Health, Flinders Medical Centre, Bedford Park, SA 5042, Australia

<sup>a3</sup> School of Agriculture, Food and Wine, University of Adelaide, Waite Campus, Waite Road, Urrbrae, SA 5064, Australia

<sup>a4</sup> Data Management and Analysis Centre, Discipline of Public Health, University of Adelaide, Adelaide, SA 5005, Australia

<sup>a5</sup> Department of Nutrition, University of California, Davis, CA 95616, USA

<sup>a6</sup> Dairy Goat Co-operative (N.Z.) Limited, Hamilton, New Zealand

<sup>a7</sup> School of Paediatrics and Reproductive Health, University of Adelaide, Adelaide, SA 5005, Australia

### Zusammenfassung

Die Sicherheit und ernährungsphysiologische Eignung von Säuglingsnahrung aus Ziegenmilch wurde hinterfragt. Das primäre Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, das Wachstum und den Ernährungszustand von Säuglingen, die mit Säuglingsmilchnahrung aus Ziegenmilch ernährt wurden, mit dem von Säuglingen zu vergleichen, deren Säuglingsmilch auf typischer Kuhmilch-Molkebasis bestand. Das zweite Ziel bestand darin, ein Spektrum von gesundheitsbezogenen bzw. allergiebezogenen Ergebnissen zu untersuchen. Es wurde eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie mit 200 Neugeborenen durchgeführt, die entweder nach Zufallsauswahl Säuglingsmilchnahrung auf der Grundlage von Ziegenmilch oder auf der Grundlage von Kuhmilch erhielten, und zwar im Alter von 2 Wochen bis mindestens 4 Monaten. Eine Kohorte von 101 mit Muttermilch gestillten Säuglingen wurde zum Vergleich mit aufgenommen. Das Gewicht, die Größe und der Kopfumfang wurden im Alter von 2 Wochen, nach 1, 2, 3, 4, 6, und 12 Monaten gemessen. Der Ernährungszustand wurde nach 4 Monaten im Hinblick auf Serumalbumin, Harnstoff, Kreatinin, Hb, Ferritin und Folat sowie Aminosäurenkonzentrationen bewertet. Der Z-Wert für Gewicht, Größe, Kopfumfang und das Verhältnis Gewicht-zu-Körpergröße waren zwischen den beiden Gruppen mit Säuglingsmilchnahrung nicht unterschiedlich. Es gab zwischen den beiden Gruppen mit Säuglingsmilchnahrung Unterschiede bei den Werten einiger Aminosäuren und Blut-Biomarkern, aber die Durchschnittswerte der Biomarker waren im normalen Referenzbereich. Es gab keine Unterschiede beim Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse, der allgemeinen Gesundheit und beim Auftreten von Dermatitis oder medizinisch diagnostizierte Nahrungsmittelallergien. Das Vorkommen von durch die Eltern berichteten blutigem Stuhl war bei der Gruppe mit Säuglingsnahrung auf Ziegenmilchbasis höher, wenngleich dies ein sekundäres Ergebnis ist, dessen Bedeutung unklar ist. Säuglingsnahrung auf Ziegenmilchbasis bot bei Säuglingen ein Wachstum und Ernährungsergebnisse, die sich nicht von denen bei Ernährung mit herkömmlicher molkebasierter Kuhmilchnahrung unterscheiden.

### Abstract

The safety and nutritional adequacy of goat milk infant formulas have been questioned. The primary aim of the present study was to compare the growth and nutritional status of infants fed a goat milk infant formula with those of infants fed a typical whey-based cow milk infant formula. The secondary aim was to examine a range of health- and allergy-related outcomes. A double-blind, randomised controlled trial with 200 formula-fed term infants randomly assigned to receive either goat or cow milk formula from 2 weeks to at least 4 months of age was conducted. A cohort of 101 breast-fed infants was included for comparison. Weight, length and head circumference were measured at 2 weeks and 1, 2, 3, 4, 6 and 12 months of age. Nutritional status was assessed from serum albumin, urea, creatinine, Hb, ferritin, and folate and plasma amino acid concentrations at 4 months. Z-Values for weight, length, head circumference and weight for length were not different between the two formula-fed groups. There were differences in the values of some amino acids and blood bio- markers between the formula-fed groups, but the mean values for biomarkers were within the normal reference range. There were no differences in the occurrence of serious adverse events, general health, and incidence of dermatitis or medically diagnosed food allergy. The incidence of parentally reported blood-stained stools was higher in the goat milk formula-fed group, although this was a secondary outcome and its importance is unclear. Goat milk formula provided growth and nutritional outcomes in infants that did not differ from those provided by a standard whey-based cow milk formula

**Schlüsselwörter:** Säuglinge: Stillen: Säuglingsmilch: Ziegenmilch

Eine angemessene Ernährung im Säuglingsalter ist wichtig, nicht nur für das normale Wachstum und die normale Entwicklung, sondern auch für langfristige Gesundheitseffekte. Das Stillen wird zum Erzielen dieser kurz- und langfristigen Ergebnisse empfohlen<sup>(1)</sup>. Säuglingsmilchprodukte werden zur Ergänzung der Muttermilch zugegeben, wenn nicht ausreichend Muttermilch vorhanden ist oder das Stillen nicht möglich ist. Säuglingsmilch auf Kuhmilchbasis ist weitestgehend als erste Wahl bei gesunder Säuglingsnahrung für Säuglinge anerkannt. Diese basiert üblicherweise auf Kuhmilchproteinen aus Magermilch, denen zusätzlich Molkeproteine hinzugefügt werden, um das Profil essentieller und semi-essentieller Aminosäuren zu verbessern<sup>(2,3)</sup>.

Es besteht auch ein Verbraucherbedarf an Säuglingsmilchnahrung auf der Grundlage von Ziegenmilch, wie dies durch umfassende Berichte zur Verwendung von Rohziegenmilch und hausgemachter Säuglingsmilchnahrung nachgewiesen wurde<sup>(4-7)</sup>.

Säuglingsmilch aus Ziegenmilch wird in verschiedenen Ländern hergestellt. Die Analyse der Zusammensetzung einer Säuglingsmilch, die aus Ziegenmilch ohne Molkezusätze hergestellt wird, legt nahe, dass das Aminosäuren-Profil<sup>(8)</sup> den internationalen Standards für Säuglingsmilch entspricht<sup>(9,10)</sup>. Es wurde für diesen Typ Säuglingsmilch aus Ziegenmilch ebenfalls in Tierstudien nachgewiesen, dass die Verdauungs- und Absorptionseigenschaften von Aminosäuren denen von Säuglingsmilch auf der Grundlage von Kuhmilch unter Hinzufügen von Molke entsprechen<sup>(11)</sup>. Somit wurde davon ausgegangen, dass die Aminosäurenversorgung für Säuglinge bei beiden Säuglingsmilchprodukten gleich sein würde, aber dies wurde nie überprüft.

Zu der Einhaltung der Kriterien für die Zusammensetzung ist von Bedeutung, die ernährungsphysiologische Eignung von Säuglingsmilchprodukten durch klinische Studien festzustellen, die neue Proteinquellen enthalten<sup>(9, 12)</sup>. Wenngleich Ziegenmilch qualitativ hochwertige Proteine und

und Fette aufweist und in vielen Kulturen<sup>(13-15)</sup> über eine Geschichte bei der Verwendung der menschlichen Ernährung verfügt, gab es zuvor nur eine randomisierte, kontrollierte Studie über Säuglinge, die mit Säuglingsmilch auf Ziegenmilchbasis ernährt wurden<sup>(16)</sup>. Diese Studie hat gezeigt, dass das Wachstum von 30 Säuglingen, die mit Säuglingsmilch auf Ziegenmilchbasis ernährt wurden, dem Wachstum von 32 Säuglingen entsprach, die mit einer Kuhsäuglingsmilch auf

Molkebasis ernährt wurden<sup>(16)</sup>. Die Studie war jedoch unzureichend, um die Sicherheit und ernährungsphysiologische Eignung von Säuglingsnahrung aus Ziegenmilch zu bewerten, da sie zu wenig aussagekräftig war und die biochemischen Blutwerte fehlten<sup>(17)</sup>.

Das primäre Ziel dieser Studie bestand darin, das Wachstum und den Ernährungszustand von Säuglingen, die entweder mit Säuglingsnahrung auf der Grundlage von Ziegenmilch oder auf der Grundlage von Kuhmilch erhielten, in einer sehr wohl aussagekräftigen randomisierten, kontrollierten Studie zu vergleichen. Das Sekundärziel bestand darin, ein Spektrum von gesundheits- und allergiebezogenen Ergebnissen, einschließlich Vorkommen und Schwere von Dermatitis, zu untersuchen.

## Material und Methoden

### Teilnehmer

Die Studienpopulation bestand aus zwei Kohorten von Säuglingen, die zum Zeitpunkt der Teilnahme entweder Säuglingsmilchprodukte erhielten oder gestillt wurden. Säuglinge konnten an der Studie teilnehmen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt wurden: (1) ein gesundes Neugeborenes mit einer Schwangerschaftsdauer von 37 - 42 Wochen und einem Geburtsgewicht von  $\geq 2,5$  kg und  $\leq 4,75$  kg; (2) Alter bis zu 2 Wochen; (3) Mutter verabreichte innerhalb dieser 2 Wochen ausschließlich gefertigte Säuglingsmilch (für die Säuglingsmilchkohorte) oder plante für mindestens 4 Monate zu stillen (für die Stillungskohorte). Säuglinge wurden ausgeschlossen, wenn sie von Mehrfachgeburten herrührten oder unter einer schweren angeborenen oder Stoffwechselerkrankung litten, die mit großer Wahrscheinlichkeit die Nahrungsaufnahme oder das Wachstum beeinträchtigen würden. Säuglinge, die ausschließlich mit Säuglingsmilchprodukten ernährt oder gestillt wurden, wurden von Hebammen in den Wochenbettstationen in einem dieser drei Krankenhäuser identifiziert: das Women's and Children's Hospital; das Flinders Medical Centre; das Lyell McEwin Hospital in Adelaide, Australien. Die Studie wurde von den zuständigen Ethikausschüssen für Humanforschung bei allen drei Studienstandorten gebilligt. Von allen teilnehmenden Familien wurde die schriftliche Zustimmung eingeholt. Die Studie wurde im Register für klinische Studien in Australien und Neuseeland (Australian New Zealand Clinical Trials Registry) eingetragen (ACTRN12608000047392).

### Nahrungsmittelzusammensetzung der Säuglingsmilchprodukte der Studie

Die Ziegenmilch (GIF) wurde von Dairy Goat Co-operative (N.Z.) Limited unter Verwendung der gesamten Ziegenmilch ohne Zusatz von Molkeproteinen (endgültige Molke: Kaseinverhältnis ungefähr 20:80) und mit einer Mischung von ungefähr 60 %

---

**Abkürzungen:** CIF – Cow Instant Formular (Säuglingsmilch auf Kuhmilchbasis); GIF – Goat Instant Formular (Säuglingsmilch auf Ziegenmilchbasis)

\***Korrespondierende Autorin:** Professor M. Makrides, Fax +61 8 8239 0267, E-Mail maria.makrides@health.sa.gov.au

Milchfett und 40 % Pflanzenölen hergestellt. Die Kuhmilch für Säuglinge (CIF) zur Kontrolle enthielt Magermilch und Molkeproteine (endgültige Molke: Kaseinverhältnis ungefähr 60:40) und Pflanzenöle als Fettquelle und wurde von Nutricia geliefert. Das Protein-Energieverhältnis beider Säuglingsnahrungen war am unteren von CODEX<sup>(10)</sup> spezifizierten Limit und entsprach der Zusammensetzung mit niedrigem Proteingehalt, von dem eine eher wünschenswertere Gewichtszunahme bei Säuglingen erwartet wird<sup>(18)</sup>. Die ernährungsphysiologische Zusammensetzung ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

### **Studienverteilung und Verblinden**

Die geeigneten mit Säuglingsmilch ernährten Säuglinge wurden zufällig für den Erhalt von entweder GIF oder CIF zugewiesen. Die Behandlungsverteilung erfolgte durch einen webbasierten Randomisierungsdienst nach einem computererstellten Randomisierungsplan, der von einem unabhängigen Statistiker erstellt wurde. Die Schichtenbildung erfolgte nach Geschlecht und Studienzentrum und verwendete variable Blockgrößen von 4 und 8 in gleichen Anteilen. Die Säuglingsmilch wurde in vier verschiedenen Farben etikettiert, zwei davon entsprachen GIF und zwei entsprachen CIF. Die Behälter beider Säuglingsnahrungsmittel waren ansonsten vom Aussehen her identisch, um die Verblindung beizubehalten. Dies stellte sicher, dass weder die Eltern noch das Forschungspersonal sich darüber bewusst waren, ob die zugewiesene Säuglingsmilch GIF oder CIF war. Zur Bewertung der Verblindung wurde der Verblindungsindex verwendet<sup>(19)</sup>.

### **Studienintervention**

Die Eltern und Sorgeberechtigten der mit Säuglingsmilch ernährten Säuglinge wurden gebeten, ihren Säuglingen die ihnen zugewiesene Säuglingsmilch ab Teilnahme bis zu mindestens 4 Monate Lebensalter zu verabreichen und anschließend mit sonstigen ergänzenden Nahrungsmitteln bis zu einem Lebensalter von 12 Monaten zu ernähren. Die Studiensäuglingsmilch wurde bis zu 12 Monaten kostenfrei abgegeben. Die Mütter von gestillten Säuglingen wurden ermutigt, bis zu einem Alter von 4 bis 6 Monaten ausschließlich zu stillen, in Übereinstimmung mit den Empfehlungen. Den stillenden Müttern stand im Bedarfsfall ein kostenfreier Stillberater zur Verfügung. Der Zeitpunkt zur Einführung von festen Nahrungsmitteln im Alter von etwa 4 bis 6 Monaten lag im Ermessen der Familien, sowohl bei den Säuglingen mit Säuglingsmilch als auch bei den gestillten Säuglingen.

### **Bewertung der Ergebnisse**

Die Primärergebnisse waren Gewicht, Größe und Kopfumfang der Säuglinge, die bei Beginn der Teilname, nach 2 Wochen sowie nach 1, 2, 3, 4, 6, und 12 Monaten gemessen wurden. Sämtliche anthropometrischen Wachstumsdaten wurden unter Verwendung der WHO Kinderwachstumsstandards

(<http://www.who.int/childgrowth/en/>) in Z-Werte umgewandelt. Die Sekundärergebnisse umfassten den Ernährungszustand, die allgemeine Gesundheit, Verträglichkeit der Säuglingsmilch und Allergiesymptome.

Eine kleine, nicht nüchterne Blutprobe (3-5 ml) wurde im Alter von 4 Monaten genommen, um die Blut-Biomarker, einschließlich Hb, Hämatokrit, Serumkreatinin, Harnstoff, Albumin, Ferritin und Folat, sowie Plasma-Aminosäuren als Indikatoren des allgemeinen Ernährungszustands zu bewerten. Fe-Mangelanämie wurde als Hb-Konzentration < 100 g/l und Ferritinkonzentration < 20µg/l auf der Grundlage der Diagnosekriterien des Testlabors definiert. Die Hb-Konzentration wurde spektrophotometrisch unter Verwendung des Cell Dyn 4000 Analysegeräts (Abbott Laborereries) gemessen, das über einen VK von weniger als 2 % verfügt. Die Konzentrationen von Albumin, Harnstoff und Ferritin wurden unter Verwendung eines Cobas/Hitachi Cobas C Systems, Cobas 6000 automatisierten Analysegeräts (Roche Diagnostics) gemessen. Die Albuminkonzentration wurde spektrophotometrisch durch eine Endpunkt-Bromkresol-Grün Farbbindungsmethode bestimmt. Die Harnstoffkonzentration wurde spektrophotometrisch durch eine enzymatische Methode gemessen. Die Testmethode zur Messung der Ferritinkonzentration war partikelverstärkte Immunturbidimetrie. Die Methode zur Messung von Albumin- und Harnstoffkonzentrationen hat einen VK von weniger als 3 % und die für Ferritin angewandte Methode einen VK von weniger als 4 %. Die Serum folatkonzentration wurde mit dem ARCHITECT i Optiksystem (Abbott) unter Verwendung der Chemielumineszenz Mikropartikel Immunoassay Technologie bestimmt, und diese Methode verfügt über einen VK von weniger als 4 %. Aminosäurenkonzentrationen wurden auf dem Hitachi L-8900 Aminosäuren-Analysator gemessen. Plasmaproben (200 µl) wurden mit 50 µl Sulfosalicylsäure angesäuert, um intakte Proteine vor der Analyse zu fällen. Der Überstand wurde mit Lithiumverdünnung gemischt, die mit S-2-Aminoethyl-L-Cystein versetzt wurde. Der Hitachi L-8900 Analysator verwendet ein Lithiumcitrat-Puffersystem und Ionenaustauschchromatographie (Hitachi-Säule) zur Trennung der Aminosäuren, gefolgt von der „Nachsäulen“-Ninhydrin-Reaktionserfassung.

Zu jedem Bewertungszeitpunkt wurden die Eltern/Erziehungsberechtigten in einem strukturierten Interview befragt, ob ihre Säuglinge Gesundheitsprobleme hatten, einschließlich Atemwegserkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, Reflux, Augeninfektion, Hals-Nasen-Ohren-Beschwerden, Fieber, Harnwegserkrankungen und Candidose. Schwere unerwünschte Ereignisse, definiert als Tod oder Krankenhausaufenthalt von mehr als 24 Stunden innerhalb der 12-monatigen Studiendauer, wurden ebenfalls erfasst.

Gleichzeitig wurden zum Zeitpunkt der Wachstumsbewertungen das Auftreten und die Schwere von Dermatitis durch geschultes

**Tabelle 1:** Ernährungsphysiologische Zusammensetzung der zwei in dieser Studie verwendeten Säuglingsmilchprodukte im Vergleich zur Muttermilch [Ziegenmilchprodukt Kuhmilchprodukt Muttermilch]**Table 1.** Nutritional composition of the two infant formulas used in the study

Nutrients	Goat milk formula (per 418 kJ (100 kcal))	Cow milk formula (per 418 kJ (100 kcal))	Mature human milk* (per 100 g)
Energy†			
kcal	65.6	64.8	70
kJ	274.0	271.0	291
Protein (g)	2.0	2.1	1.0
Fat (g)	5.3	5.2	4.4
Saturated fat (g)	2.0	2.0	–
Unsaturated fat (g)	3.3	3.2	–
Linoleic acid ( <i>n</i> -6) (g)	0.6	0.9	–
$\alpha$ -Linolenic acid ( <i>n</i> -3) (g)	0.1	0.1	–
Carbohydrate (g)	11.0	11.0	6.9
Vitamins			
Vitamin A (RE) ( $\mu$ g)	141.0	87.0	61
Vitamin D <sub>3</sub> ( $\mu$ g)	1.8	2.1	0.1
Vitamin E (TE) (mg)	2.6	1.1	0.08
Vitamin K <sub>1</sub> ( $\mu$ g)	12.0	8.8	–
Vitamin C (mg)	20.0	12.0	5
Thiamin ( $\mu$ g)	118.0	58.0	10
Riboflavin ( $\mu$ g)	226.0	250.0	40
Niacin (mg)	1.3	0.8	0.18
Vitamin B <sub>6</sub> ( $\mu$ g)	80.0	65.0	–
Folic acid ( $\mu$ g)	12.0	21.0	5.0‡
Pantothenic acid (mg)	0.6	1.2	0.22
Vitamin B <sub>12</sub> ( $\mu$ g)	0.3	0.5	0.05
Biotin ( $\mu$ g)	3.8	4.7	–
Minerals			
Ca (mg)	98.0	81.0	32
P (mg)	73.0	53.0	14
Na (mg)	31.0	31.0	17
K (mg)	133.0	116.0	51
Cl (mg)	116.0	71.0	–
Mg (mg)	10.0	10.0	3
Fe (mg)	1.0	1.3	Trace
Zn (mg)	0.9	0.7	0.2
I ( $\mu$ g)	15.0	17.0	–
Cu ( $\mu$ g)	76.0	70.0	0.1
Mn ( $\mu$ g)	16.0	12.0	–
Se ( $\mu$ g)	1.9	3.7	1.8
Inositol (mg)	6.8	5.1	–
Choline (mg)	27.0	19.0	–
Taurine (mg)	8.9	6.6	–
Carnitine (mg)	1.2	3.3	–

RE, retinol equivalents; TE,  $\alpha$ -tocopherol equivalents.\*Wijesinha-Bettoni & Burlingame<sup>(32)</sup>.

† The energy content was calculated based on 14 g powder added to 100 ml water.

‡ Folate.

RE Retinol-Äquivalente; TE  $\alpha$ -Tocopherol-Äquivalente.\*Wijesinha-Bettoni & Burlingame<sup>(32)</sup>.

† Der Energiegehalt wurde auf der Grundlage von 14 g Pulver in 100 ml Wasser berechnet.

‡ Folat.

Forschungspersonal unter Anwendung des SCORAD<sup>(20)</sup> bewertet. Nahrungsmittelallergien wurden von Ärzten diagnostiziert. Die Eltern/Erziehungsberechtigten wurden ebenfalls danach befragt, ob ihre Kinder Symptome im Zusammenhang mit Nahrungsmittelallergien und/oder Magen-Darm-Störungen aufwiesen, einschließlich Nesselsucht, Schwellung des Gesichts oder des Körpers, Keuchen/Stridor, Überegeben, lockeren, wässrigem Stuhlgang, blutiger Stuhlgang und juckender Ausschlag.

Die Eltern/Erziehungsberechtigten wurden zudem darum gebeten, die Häufigkeit des Stuhlgangs, seine Konsistenz und die Anstrengungen als Indikatoren der Verträglichkeit für die Säuglingsmilch unter Verwendung der Bristol Stuhlformen-Skala<sup>(21)</sup> als Richtschnur zu verwenden. Schlafmuster, einschließlich der Länge jedes Schlafabschnitts, Gesamtzahl der Schlafabschnitte während des Tages und die Zeitdauer, um am Tag, am Abend oder in der Nacht in den Schlaf zu finden, wurden ebenfalls bei dem Elternbericht auf der Grundlage des Fragebogens über

Schlaf und Einschlafen („Sleep and Settle Questionnaire“<sup>(22)</sup>) bewertet.

### **Sonstige Bewertungen**

Demografische und Basischarakteristika, einschließlich Geschlecht, Geburtsgewicht- und -größe, Alter bei der Teilnahme und anthropometrische Messungen bei Teilnahme und Alter, BMI, Gebärfähigkeit der Mutter und Tabak-, Drogen- und Alkoholkonsum während der Schwangerschaft wurden zu Studienbeginn erfasst.

### **Probengröße und Leistungsberechnung**

Die Probengrößenberechnungen gingen davon aus, dass je Gruppe 64 Säuglinge notwendig wären, um eine 0,5 SD Differenz (80 % Power, wobei  $\alpha = 0,05$ ) im Gewicht festzustellen<sup>(12)</sup>. Unser Ziel bestand darin, 100 Säuglinge je Ernährungsgruppe zu erhalten zuzüglich 100 gestillter Säuglinge zum Erhalt von Referenzdaten. Diese Probengröße war ebenfalls ausreichend, um eine klinisch aussagefähige Differenz von 0,11 (SD 0,26) g/l in Serumalbumin, einem Indikator der Proteineignung, festzustellen, mit 80 % Power ( $\alpha = 0,05$ ).

### **Statistische Analyse**

Alle Analysen wurden unter Verwendung von SAS® Software Version 9.2 oder neuer durchgeführt (SAS Institute, Inc.). Verblindete Datencodes wurden in die Datenbank aufgenommen und die Analysen der Primär- und Sekundärergebnisse wurden verblindet an der Behandlungsgruppe durchgeführt. Sämtliche Analysen wurden unter Verwendung sowohl der Intention-to-Treat als auch der per-Protokoll-Auswertung durchgeführt, wobei Säuglinge, welche die Studie nicht abgeschlossen haben, oder die für mehr als 12 Tage im Alter von 2 Wochen bis 4 Monaten eine Säuglingsmilch, die nicht in der Studie enthalten war, oder Feststoffe konsumiert hatten, von der per-Protokoll-Auswertung ausgeschlossen wurden. Wenngleich die beiden Auswertungsmethoden auf dieselben Ergebnisse abzielen, sind hier nur die Ergebnisse der primären Intention-to-Treat Analyse berichtet.

Zur Minimierung der Verzerrung durch die Prognose von Behandlungsauswirkungen aufgrund fehlender Daten, wurde das Verfahren der multiplen Imputation verwendet, um 50 vollständige Datensätze zur Analyse zu erstellen. Das parametrische Regressionsverfahren wurde verwandt, um stetige Variablen zuzuschreiben, und das logistische Regressionsverfahren wurde für binäre Variablen verwendet. Zuzüglich zu der primär zugewiesenen Analyse wurden Empfindlichkeitsanalysen an den Originaldaten und den imputierten Daten ausgeführt, die unter Verwendung verschiedener Ausgangspunkte und verschiedener Imputationsmodelle erstellt wurden. Sämtliche Methoden zielten auf gleichartige Ergebnisse ab, dennoch sind hier lediglich die Ergebnisse der primär imputierten Analyse enthalten.

Fortlaufende Ergebnisse, die bei mehreren Bewertungen ge-

messungen wurden, einschließlich der primären anthropometrischen Ergebnisse, wurden zwischen den Säuglingen, die Säuglingsmilchnahrung erhielten, und den gestillten Säuglingen über die Zeit verglichen, unter Verwendung von linearen Modellen mit gemischten Effekten. Feste Effekte für Gruppe, Zeit und die Interaktion zwischen Gruppe und Zeit wurden in die Modelle mit aufgenommen, wohingegen sich Abhängigkeiten dadurch erklären ließen, dass korrelierte Residuen innerhalb eines Kindes zulässig waren. Unabhängig von der statistischen Bedeutung der Interaktionslaufzeit, wurden Unterschiede zwischen den Gruppen getrennt bei jedem Zeitpunkt berichtet, wobei die Effekte der Behandlungsgruppe aus Durchschnittsdifferenzen ausgedrückt wurden. Kontinuierliche Ergebnisse, die zu einem einzigen Zeitpunkt gemessen wurden, wurden zwischen den Gruppen unter Verwendung von linearen Regressionsmodellen verglichen, wobei die Auswirkungen auf die Gruppe als mittlere Differenzen dargestellt wurden. Binäre Ergebnisse wurden unter Verwendung von log-binominalen Regressionsmodellen analysiert, wobei die Auswirkungen auf die Gruppe als relative Risiken ausgedrückt wurden. Seltene binäre Ergebnisse wurden unter Verwendung des exakten Tests nach Fisher analysiert. Sowohl unangepasste als auch angepasste Analysen wurden ausgeführt, wobei die Schlussfolgerungen auf die Gruppenunterschiede auf den angepassten Analysen basieren. Für die primären Wachstumsergebnisse wurden Vergleiche der beiden randomisierten Gruppen nach Krankenhaus angepasst, wohingegen Vergleiche, welche die gestillte Referenzgruppe involvierten, nach Bildung der Mutter und dem relevanten anthropometrischen Z-Wert bei Geburt angepasst wurden. Sämtliche sekundären Ergebnisse wurden nach Schichtenbildungsvariablen des Krankenhauses und nach Geschlecht für Vergleiche der randomisierten Gruppen und Bildung der Mütter und Geburtsgewicht für Vergleiche unter Einschluss der gestillten Referenzgruppe angepasst. Aufgrund der Missverhältnisse beim Tabakkonsum der Mütter während der Schwangerschaft wurden Empfindlichkeitsanalysen der primären Wachstumsergebnisse ausgeführt, die um das Krankenhaus und den mütterlichen Tabakkonsum während der Schwangerschaft bereinigt wurden. Sämtliche Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von  $P \leq 0,05$ .

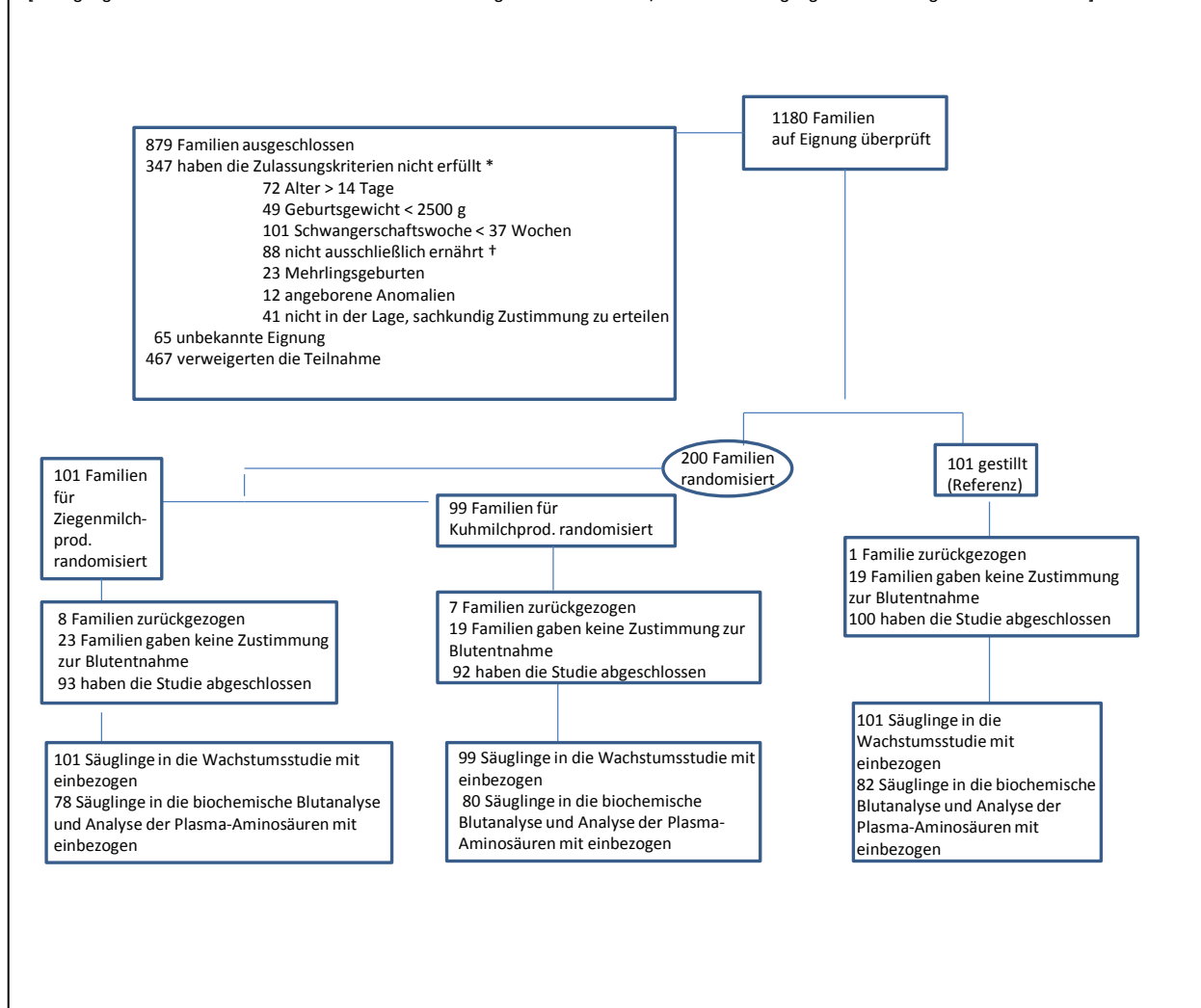
## **Ergebnisse**

Die Teilnehmer wurden zwischen April 2008 und April 2009 bei drei Krankenhäusern in Adelaide gewonnen. Von den 1180 Familien, die zur Teilnahme an der Studie kontaktiert wurden, kamen 768 infrage und 301 (39 %) stimmten zu. Insgesamt 200 Säuglinge erhielten Säuglingsmilchnahrung und 101 erhielten Muttermilch. Weitere Details sind in dem Flussdiagramm der Studienteilnehmerauswahl in Abb. 1 wiedergegeben.

>>

**Abb. 1.** Flussdiagramm der Studienteilnehmer.

[\*Säuglinge konnten aus mehr als einem Grund nicht zugelassen werden. † Entweder Säuglingsmilchnahrung oder Muttermilch.]



Merkmale der Mütter sind genauso wie die Anthropometrie der Säuglinge bei Geburt und zu Studienbeginn in Tabelle 2 wiedergegeben. Das durchschnittliche Alter der Säuglinge bei Studienbeginn betrug 6,2 (SD 3,7) Tage und 46 % waren männlich. Die grundlegenden Charakteristika der Teilnehmer waren zwischen den beiden mit Säuglingsmilchnahrung ernährten Gruppen vergleichbar, mit der Ausnahme, dass der Prozentsatz der Mütter, die während der Schwangerschaft geraucht hatten bei der GIF-Gruppe (45 %) höher war als bei der CIF-Gruppe (34 %). Im Vergleich zu den mit Säuglingsmilchnahrung ernährten Säuglingen hatte die Referenzgruppe der gestillten Säuglinge ein höheres durchschnittliches Geburtsgewicht ( $P=0,001$ ), einen niedrigeren BMI der Mütter vor Schwangerschaft ( $P=0,0001$ ), einen geringeren Anteil der Mütter, die während der Schwangerschaft geraucht haben ( $P=0,0001$ ) und verfügten über einen höheren Bildungsstand ( $P=0,0001$ ). Der Prozentsatz der Mütter, die ihre Behandlungsgruppe für ihr Baby nicht kannten, war zwischen beiden Gruppen ähnlich (32 % in der

GIF-Gruppe und 34 % in der CIF-Gruppe). Der Blindheitsindex, der den Prozentsatz der Mütter wiedergibt, die ihre Behandlungsgruppe oberhalb der Wahrscheinlichkeit korrekt erriet, betrug 3,8 % bei der GIF-Gruppe im Vergleich zu 2,7 % bei der CIF-Gruppe.

Die durchschnittliche tägliche Aufnahme der Säuglingsmilchnahrung erstreckte sich von 698 (Interquartilsabstand 570 - 825) ml in den ersten beiden Wochen bis zu 1000 (Interquartilsabstand 855 - 1190) ml nach 4 und 6 Monaten. Die Einhaltung der Definition zur ausschließlichen Ernährung durch Säuglingsmilchnahrung bzw. Stillen<sup>(23)</sup> wurde von der Teilnahme bis zum Lebensalter von 4 Monaten bei 76 (75 %) der 101 Säuglinge der Stillgruppe und bei 74 (73 %) der 101 Säuglinge der GIF-Gruppe und 59 (60 %) der 99 Säuglinge der CIF-Gruppe eingehalten. Das Einhaltungsniveau in der GIF-Gruppe unterschied sich signifikant von der in der CIF-Gruppe ( $P=0,02$ ), jedoch nicht signifikant von der von der gestillten Referenzgruppe ( $P=0,37$ ).

**Wachstum**

Es gab keine Unterschiede in den bereinigten Intention-to-Treat Analysen für die Z-Werte von Gewicht, Größe, Kopfumfang und Verhältnis Gewicht-zu-Körpergröße zwischen den zwei mit Säuglingsmilch ernährten Gruppen über einen 12-monatigen Studienzeitraum (Abb. 2(a)-(d)) mit oder ohne Bereinigung nach grundlegender Differenz beim Tabakkonsum der Mutter. Zudem haben die Zunahmen bei Gewicht, Größe oder Kopfumfang bei der Erfassung von 4 bis 6 Monaten sich nicht zwischen den beiden Gruppen mit Säuglingsmilchnahrung unterschieden (Daten nicht wiedergegeben).

Im Vergleich zu gestillten Säuglingen verfügten Säuglinge in der GIF-Gruppe über höhere Z-Werte bei Gewicht nach 3, 4 und 6 Monaten (durchschnittliche Differenz 0,22 ( $P=0,04$ ), 0,30 ( $P=0,005$ ) und 0,33 ( $P=0,003$ )), wohingegen Säuglinge aus der CIF-Gruppe höhere Z-Werte bei Gewicht nach 2 bis 12 Monaten Lebensalter hatten (durchschnittliche Differenz 0,22 ( $P=0,04$ ), 0,28 ( $P=0,01$ ), 0,39 ( $P=0,001$ ), 0,38 ( $P=0,001$ ), 0,36 ( $P=0,001$ )). Säuglinge in der GIF-Gruppe hatten geringere Z-Werte bei Körpergröße nach 2 Wochen und 1 Monat Lebensalter im Vergleich zu gestillten Säuglingen (durchschnittliche Differenz - 0,33 ( $P=0,003$ ) und - 0,37 ( $P=0,001$ )), wohingegen diejenigen in der CIF-Gruppe höhere Z-Werte bei Körpergröße nach 4, 6 und

**Tabelle 2:** Charakteristika der Teilnehmer [Mittelwerte und Standardabweichungen; Anzahl der Teilnehmer und Prozentsätze]

**Table 2.** Characteristics of the participants

(Mean values and standard deviations; number of participants and percentages)

	GIF (n 101)		CIF (n 99)		BF (n 101)		P* (FF v. BF)
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
<b>Maternal characteristics</b>							
Age (years)	27.8	6.6	28.2	5.8	30.7	5.2	0.0002
Race, Caucasian							
n	92		94		93		
%	91		95		92		
Education							<0.0001
Secondary incomplete							
n	30		36		10		
%	30		36		10		
Certificate/diploma or secondary complete							
n	65		58		50		
%	64		59		50		
Degree or higher degree							
n	6		5		41		
%	6		5		41		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.6	6.3	27.8	7.6	24.6	4.5	0.0007
Smoking during pregnancy							
n	45		34		10		<0.0001
%	44.6		34.3		9.9		
<b>Infant birth characteristics</b>							
Sex, male							
n	48		45		44		0.63
%	47.5		45.5		43.6		
GA at birth (weeks)	39.4	1.0	39.3	1.1	39.6	1.0	0.048
Birth weight (g)	3379	466	3407	419	3564	409	0.001
Birth length (cm)	49.5	2.0	49.3	2.1	50.2	2.0	0.003
Birth head circumference (cm)	34.7	1.4	34.6	1.5	35.1	1.2	0.01
<b>Infant baseline data</b>							
Age at enrolment (d)	6.0	3.6	6.1	3.7	6.5	3.8	0.35
Weight at enrolment (g)	3345	452	3371	423	3491	447	0.01
Length at enrolment (cm)	50.0	2.0	49.9	2.1	50.9	2.0	0.0001
Head circumference at enrolment (cm)	35.0	1.2	35.1	1.4	35.5	1.3	0.009

GIF, goat milk infant formula; CIF, cow milk infant formula; BF, breast-fed; FF, formula-fed; GA, gestational age.

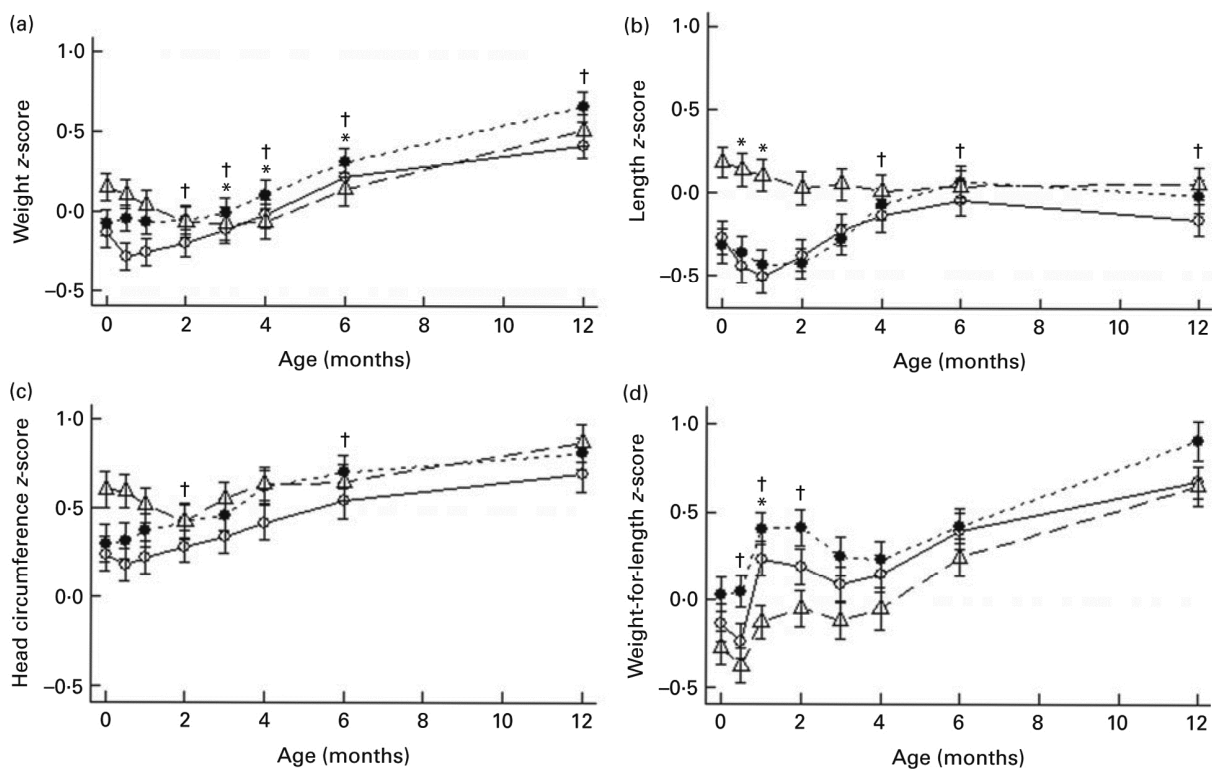
\* Continuous and categorical characteristics compared using independent-samples *t* tests and  $\chi^2$  tests, respectively.

GIF – Goat Instant Formular (Säuglingsmilch auf Ziegenmilchbasis); CIF – Cow Instant Formular (Säuglingsmilch auf Kuhmilchbasis); BF – Breast-fed (gestillt); FF – Formular-fed (mit Säuglingsmilch ernährt); GA – Gestational Age (Schwangerschaftswoche bei der Geburt).

\* Kontinuierliche und kategoriale Merkmale im Vergleich unter Verwendung von unabhängigen Stichproben für t-Tests bzw.  $\chi^2$ -Tests.

**Erhobene Parameter:** Bildung; Weiterführende Schule nicht abgeschlossen; Zeugnis/Diplom oder weiterführende Schule abgeschlossen; Akademischer Abschluss oder höherer Abschluss; BMI (kg/m<sup>2</sup>); Rauchen während der Schwangerschaft; Säugling Geburtsmerkmale; Geschlecht männlich; Schwangerschaftswoche bei Geburt (Wochen); Geburtsgewicht (g); Geburtslänge (cm); Geburtskopfumfang (cm) Säuglingsbasisdaten; Alter bei Teilnahme (Tage); Gewicht bei Teilnahme (g); Größe bei Teilnahme (cm); Kopfumfang bei Teilnahme (cm)

**Abb. 2.** Gewicht (a), Größe (b), Kopfumfang (c) und Verhältnis Gewicht-zu-Körpergröße (d) Z-Werte der mit Ziegenmilch (W), Kuhmilch (X) oder Muttermilch (D) ernährten Säuglinge. Die Daten der Z-Werte basieren auf den WHO-Referenzdaten. Die Werte sind Mittelwerte der importierten Daten, mit Standardabweichungen, die durch vertikale Balken wiedergegeben sind. \*Der Mittelwert der Ziegenmilchgruppe unterschied sich signifikant von dem der gestillten Gruppe ( $P < 0,05$ ). † Der Mittelwert der Kuhmilchgruppe unterschied sich signifikant von dem der gestillten Gruppe ( $P < 0,05$ ).



**Fig. 2.** Weight (a), length (b), head circumference (c) and weight-for-length (d) z-scores of infants fed goat milk formula (○), cow milk formula (●) or breast milk (△). Z-score data were based on WHO reference data. Values are means of imputed data, with standard deviations represented by vertical bars. \* Mean value of the goat formula-fed group was significantly different from that of the breast milk-fed group ( $P < 0.05$ ). † Mean value of the cow formula-fed group was significantly different from that of the breast milk-fed group ( $P < 0.05$ ).

12 Monaten Lebensalter hatten (durchschnittliche Differenz 0,25 ( $P=0,03$ ) und 0,35 ( $P=0,002$ ) und 0,25 ( $P=0,03$ )). Während Säuglinge in den GIF- und gestillten Gruppen ähnliche Z-Werte für Kopfumfang hatten, hatten die Säuglinge in der CIF-Gruppe bei 2 und 6 Monaten Lebensalter höhere Z-Werte im Vergleich zu den Säuglingen der Muttermilchgruppe (durchschnittliche Differenz 0,24 ( $P=0,04$ ) und 0,3 ( $P=0,01$ )). Säuglinge in der GIF-Gruppe hatten höhere Z-Werte im Verhältnis Gewicht-zu-Körpergröße im Vergleich zu den gestillten Säuglingen nach 1 Monat (durchschnittliche Differenz 0,40 ( $P=0,004$ )), wohingegen diejenigen in der CIF-Gruppe höhere Z-Werte im Verhältnis Gewicht-zu-Körpergröße nach 1 und 2 Monaten Lebensalter hatten (durchschnittliche Differenz 0,46 ( $P=0,001$ ) und 0,39 ( $P=0,006$ )). Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Säuglinge mit Säuglingsmilchnahrung und den gestillten Säuglingen zu anderen Zeitpunkten.

#### Biomarker und Ernährungszustand

Es bestanden keine Unterschiede bei Serumalbumin, Hb, Hämatokrit und Ferritinwerten zwischen den zwei mit Säuglingsmilch ernährten Gruppen. Keiner der Säuglinge in einer der Gruppen mit Säuglingsmilchnahrung wies eine Eisenmangelanämie auf (definiert als Hb Konzentration  $< 100$  g/l und Ferritinkonzentration  $< 20$   $\mu$ g/l). Säuglinge in der GIF-Gruppe wiesen geringere mittlere Serum-Harnstoffwerte, Kreatinin- und Folatkonzentrationen im Vergleich mit denen in der CIF-Gruppe auf (Tabelle 3). Im Vergleich mit den gestillten Säuglingen verfügten die Säuglinge mit Säuglingsmilchnahrung über höhere mittlere Serum-Harnstoffwerte, Säuglinge in der GIF-Gruppe hatten geringere mittlere Serumfolatkonzentrationen und Säuglinge in der CIF-Gruppe hatten höhere mittlere Serumfolatkonzentrationen (Tabelle 3). Die durchschnittlichen Serumfolatkonzentrationen in allen drei Säuglingsgruppen befanden sich innerhalb des normalen Bereichs für Säuglinge in diesem Alter<sup>(24)</sup>.

Die Konzentrationen von essentiellen und semi-essentiellen Aminosäuren im Plasma von Säuglingen sind in Abb. 3 wieder-



**Tabelle 3.** Serumbiomarker im Alter von 4 Monaten

(Mittelwerte und Standardabweichungen; mittlere Unterschiede und Vertrauensbereich von 95 %)

	GIF (n 78)		CIF (n 80)		BF (n 82)		GIF v. CIF		GIF v. BF		CIF v. BF	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Adjusted effect	95% CI	Adjusted effect	95% CI	Adjusted effect	95% CI
Albumin (g/l)	44.6	2.2	44.7	2.5	45.5	2.8	-0.1	-0.9, 0.7	-1.0	-1.9, 0	-0.9	-1.8, 0.1
Creatinine (mmol/l)	17.0	3.2	19.0	3.3	18.5	3.4	-2.0	-3.1, -0.9	-1.0	-2.3, 0.2	1.0	-0.2, 2.2
Hb (g/l)	114	9	116	9	116	10	-2	-5, 1	-1.5	-5.1, 2.2	0.7	-2.9, 4.2
PCV	0.34	0.03	0.35	0.03	0.35	0.04	-0.01	-0.02, 0.00	-0.01	-0.02, 0.01	0	-0.01, 0.01
Urea (mmol/l)	2.8	0.5	3.1	0.6	2.4	0.7	-0.3	-0.5, -0.1	0.4	0.1, 0.6	0.6	0.4, 0.8
Folate (nmol/l)	30.7	5.6	42.1	3.9	36.5	5.5	-11.4	-13.2, -9.5	-6.7	-8.7, -4.7	4.7	2.8, 6.7
Ferritin (µg/l)	100	70	92	60	114	83	1.1	0.8, 1.5	0.9	0.7, 1.3	0.9	0.6, 1.2

GIF, goat milk infant formula; CIF, cow milk infant formula; BF, breast-fed; PCV, packed cell volume.

waren höher und diejenigen von Isoleucin und Threonin waren bei dem Plasma der Säuglinge, die mit GIF ernährt wurden, geringer als bei Säuglingen, die CIF erhielten. Die durchschnittliche Differenz bei Valin war 37 (95 % CI 25, 50) µg/l, Phenylalanin (95 % CI 0, 10) µg/l, Isoleucin -9 (95 % CI -16, -3) µg/l und Threonin -32 (95 % CI -45, -18) µg/l. Die Konzentrationen von allen anderen essentiellen und semi-essentiellen Aminosäuren im Plasma von Säuglingen mit Säuglingsmilchnahrung unterschieden sich nicht signifikant innerhalb der Gruppen.

Im Vergleich zu den gestillten Säuglingen hatten die mit GIF ernährten Säuglinge deutlich höhere Konzentrationen von Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin und Valin. Die durchschnittlichen Differenzen lagen jeweils bei 15 (95 % CI 1, 29) µg/l, 6 (95 % CI 4, 9) µg/l, 13 (95 % CI 7, 18) µg/l, 19 (95 % CI 4, 34) µg/l und 66 (95 % CI 52, 79) µg/l. Die Konzentrationen von Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin und Valin waren in dem Plasma der mit CIF ernährten Säuglinge gegenüber den gestillten Säuglingen höher. Die durchschnittlichen Unterschiede waren jeweils 13 (95 % CI 7, 20) µg/l, 11 (95 % CI 2, 21) µg/l, 19 (95 % CI 6, 33) µg/l, 6 (95 % CI 3, 8) µg/l, 8 (95 % CI 2, 13) µg/l, 51 (95 % CI 37) µg/l und 29 (95 % CI 15, 44) µg/l. Die Konzentration keiner der Aminosäuren war in einer der beiden mit Säuglingsmilch ernährten Gruppen im Vergleich zu der gestillten Gruppe niedriger.

Die Konzentration von Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin und Valin waren in dem Plasma der mit CIF ernährten Säuglinge gegenüber den gestillten Säuglingen höher. Die durchschnittlichen Unterschiede waren jeweils 13 (95 % CI 7, 20) µg/l, 11 (95 % CI 2, 21) µg/l, 19 (95 % CI 6, 33) µg/l, 6 (95 % CI 3, 8) µg/l, 8 (95 % CI 2, 13) µg/l, 51 (95 % CI 37) µg/l und 29 (95 % CI 15, 44) µg/l. Die Konzentration keiner der Aminosäuren war in einer der beiden mit Säuglingsmilch ernährten Gruppen im Vergleich zu der gestillten Gruppe niedriger.

**Allgemeine gesundheits- und allergiebezogenen Ergebnisse**

Es gab keine Differenzen beim Risiko nachteiliger Gesundheitsbeeinträchtigungen, einschließlich Atemwegserkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, Reflux, Augeninfektion, Hals-Nasen-Ohren-Beschwerden, Fieber, Harnwegserkrankungen und Kandidose, zwischen den beiden mit Säuglingsmilchnahrung ernährten Gruppen. Es gab ebenfalls keine Unterschiede bei den vorgenannten Gesundheitsbedingungen zwischen den beiden mit Säuglingsmilch ernährten Gruppen und der gestillten Referenzgruppe, mit Ausnahme dessen, dass während des 12-monatigen Zeitraums der Studie in der CIF-Gruppe mehr Säuglinge unter Kandidose der Mundschleimhaut litten als in der gestillten Referenzgruppe (n 9/86 gegenüber n 2/99, P=0,02). Das Verhältnis von Säuglingen, bei denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis während des 12-monatigen Zeitraums auftrat, war zwischen GIF, CIF und der gestillten Referenzgruppe ähnlich: n 15/101 (14,9 %); n 12/99 (12,1 %); n 9/101 (8,9 %) bzw. (P=0,43). Die meisten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Bronchiolitis und sonstige Atemwegserkrankungen. Kein Säugling starb.

Die Anteile der Säuglinge mit medizinisch diagnostizierter Nahrungsmittelallergie (GIF  $n$  2/92 gegenüber CIF  $n$  1/89 gegenüber Muttermilch  $n$  5/99) oder Dermatitis, unter Verwendung von SCORAD bewertet, (GIF  $n$  13/91 gegenüber CIF  $n$  20/86 gegenüber Muttermilch  $n$  21/99) unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Der mittlere SCORAD-Wert für Säuglinge mit Dermatitis betrug 9,9 (SD 6,7) für die GIF-Gruppe, 11,9 (SD 7,1) für die CIF-Gruppe und 11,1 (SD 6,3) für die gestillte Gruppe.

Es gab bei den mit Säuglingsmilch ernährten Gruppen im Hinblick auf den Anteil Säuglinge mit elterlicherseits berichteten Symptomen von Allergie und/oder gastrointestinaler Funktion keine Unterschiede, ausgenommen der von Eltern berichtete blutige Stuhl (Tabelle 4). Im Vergleich zu den gestillten Säuglingen verfügten die Säuglinge der GIF-Gruppe über ein höheres Risiko von blutigem Stuhl, wohingegen die Säuglinge in der CIF-Gruppe ein höheres Risiko von Atemgeräuschen aufwiesen (Tabelle 4). Die Anteile von Säuglingen mit Nesselsucht (GIF  $n$  5/89 gegenüber CIF  $n$  5/86 gegenüber gestillt  $n$  5/99) unterschied sich bei einer einfachen, unbereinigten Analyse nicht zwischen den Gruppen.

#### Verträglichkeit der Säuglingsmilchnahrung

Die mittlere Anzahl der Stuhlgänge pro Tag bei den Säuglingen der GIF-Gruppe im Alter von 2 Wochen, 1 Monat, 2 Monaten und 3 Monaten betrug jeweils 2,5 (SD 1,6), 2,0 (SD 1,3), 1,6 (SD 1,0) und 1,6 (SD 0,9).

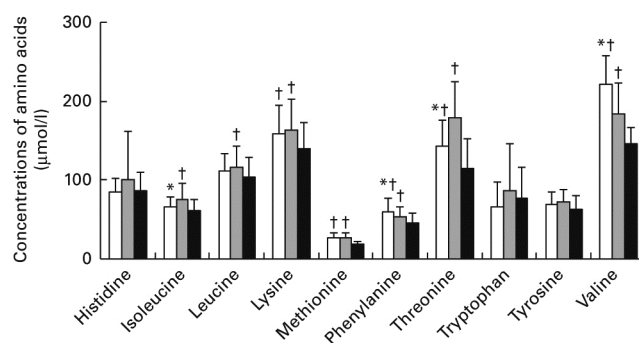
Diese Werte unterscheiden sich nicht von denen der Säuglinge in der CIF-Gruppe, die bei einem Alter von 2 Wochen, 1 Monat, 2 Monaten und 3 Monaten jeweils 2,5 (SD 1,4), 2,0 (SD 1,4), 1,5 (SD 0,9) und 1,6 (SD 1,3) betragen. Die Stuhlfrequenz bei beiden Gruppen mit Säuglingsmilchnahrung war jedoch deutlich geringer ( $P < 0,001$ ) als bei der gestillten Gruppe (6,3 (SD 3,3), 5,0 (SD 2,3), 3,0 (SD 2,2) und 2,4 (SD 1,8) jeweils bei einem Alter von 2 Wochen, 1 Monat, 2 Monaten und 3 Monaten). Beim Vergleich mit den Säuglingen in der CIF-Gruppe hatten die Säuglinge der GIF-Gruppe niedrigere Stuhlkonsistenzwerte nach 2 Wochen (GIF 4,69 (SD 1,44) gegenüber CIF 5,46 (SD 0,96),  $P < 0,0001$ ) und 1 Monat (GIF 4,95 (SD 1,35) gegenüber CIF 5,35 (SD 1,19),  $P = 0,01$ ). Zu anderen Bewertungszeitpunkten wurden keine Unterschiede in den Stuhlkonsistenzwerten beobachtet.

Es gab keine Unterschiede in der mittleren Länge der Schlafabschnitte oder der Gesamtzahl der Schlafabschnitte zwischen den beiden mit Säuglingsmilchnahrung ernährten Gruppen, ausgenommen dass die Säuglinge der GIF-Gruppe eine kürzere durchschnittliche Länge jedes Schlafabschnitts am Abend aufwies (GIF 103 (SD 63) gegenüber CIF 127 (SD 65) min,  $P = 0,007$ ) und eine längere durchschnittliche Länge für jeden

Schlafabschnitt in der Nacht (GIF 317 (SD 96) gegenüber CIF 288 (SD 102) min,  $P = 0,03$ ) beim Bewertungszeitpunkt nach 2 Monaten. Die benötigte Zeit zum Einschlafen am Tag, am Abend und in der Nacht unterschied sich nicht zwischen den GIF- und CIF-Gruppen. Im Vergleich zu den gestillten Säuglingen gab es einige Unterschiede in den Schlafmustern zwischen den mit Säuglingsmilchnahrung ernährten und den gestillten Säuglingen, aber die Unterschiede waren inkonsistent (Daten nicht angegeben).

#### Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste, die rigoros den gesundheitlichen Einfluss von Säuglingsmilch auf Ziegenmilchbasis bis zu einem Alter von 12 Monaten auf das Wachstum, den Ernährungszustand, die Verträglichkeit der Säuglingsmilch und auf einen großen Bereich von gesundheitlichen und allergiebezogenen Ergebnissen in einer ordnungsgemäß durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studie bewertet, welche eine Kontrollgruppe involviert, die mit Säuglingsmilch auf Kuhmilchbasis ernährt wird, sowie eine Referenzgruppe von mit Muttermilch gestillten Säuglingen. Wir konnten keinen Unterschied bei den Z-Werten der Säuglinge bei Gewicht, Größe, Kopfumfang und dem Verhältnis Gewicht-zu-Körpergröße bis zum Alter von 12 Monaten zwischen den mit Säuglingsmilch ernährten Säuglingen feststellen.



**Fig. 3.** Concentrations of essential and semi-essential amino acids in the plasma of infants after 4 months of being fed goat milk formula □, cow milk formula ■ or breast milk ■. Values are means, with standard deviations represented by vertical bars. \*Mean value was significantly different from that of the cow milk formula-fed group ( $P < 0,05$ ). †Mean value was significantly different from that of the breast milk-fed group ( $P < 0,05$ ).

**Abb. 3** Konzentrationen von essentiellen und semi-essentiellen Aminosäuren im Plasma von Säuglingen nach 4 Monaten Ernährung mit Ziegenmilchnahrung, Kuhmilchnahrung oder mit Muttermilch. Die Werte sind Mittelwerte, mit Standardabweichungen, die durch vertikale Balken wiedergegeben werden. \*Der Mittelwert unterschied sich signifikant von dem der mit Kuhmilchnahrung ernährten Gruppe ( $P < 0,05$ ). † Der Mittelwert unterschied sich signifikant von dem der gestillten Gruppe ( $P < 0,05$ ).

**Tabelle 4.** Vorkommen der von Eltern berichteten Nahrungsmittelallergien/gastrointestinalen Symptomen im 12-monatigen Studienzeitraum (Relative Risikowerte (RR) und 95 % Vertrauensbereiche)

	GIF		CIF		BF		GIF v. CIF			GIF v. BF			CIF v. BF		
	n	Total (n)	n	Total (n)	n	Total (n)	RR	95% CI	P	RR	95% CI	P	RR	95% CI	P
Wheeze/stridor	43	94	49	91	30	100	0.88	0.66, 1.17	0.37	1.37	0.93, 2.03	0.12	1.57	1.07, 2.3	0.02
Vomiting	81	94	79	94	79	100	1.03	0.92, 1.15	0.57	1.11	0.98, 1.26	0.11	1.09	0.94, 1.26	0.24
Loose watery stool	72	93	77	92	81	100	0.92	0.8, 1.06	0.26	0.9	0.76, 1.07	0.23	0.95	0.82, 1.12	0.56
Blood-stained stools	17	90	7	86	7	100	2.39	1.05, 5.48	0.04	3.81	1.67, 8.69	0.01	1.57	0.56, 4.42	0.39
Itchy rash	32	91	35	87	37	100	0.87	0.6, 1.27	0.47	1.05	0.7, 1.58	0.80	1.21	0.82, 1.78	0.34
Other skin problems	14	91	18	87	16	99	0.76	0.4, 1.43	0.39	1.18	0.56, 2.48	0.67	1.58	0.76, 3.27	0.22

GIF, goat milk infant formula; CIF, cow milk infant formula; BF, breast-fed.

Alter<sup>(24)</sup>.

Molkeproteine werden häufig der Säuglingsmilch hinzugefügt, um die Proteinqualität und die Verfügbarkeit von essentiellen und semi-essentiellen Aminosäuren zu verbessern<sup>(28, 29)</sup>. Aus Ziegenmilch hergestellte Säuglingsmilch ohne zugesetzte Molkeproteine verfügt nachweislich über ausreichende Mengen an essentiellen und semi-essentiellen Aminosäuren<sup>(8)</sup> und verfügt über eine Aminosäurenverdaulichkeit und Absorptionseigenschaften, die weitestgehend denen von molkebasierter Kuhmilch-Säuglingsnahrung bei einem Tiermodell entspricht<sup>(11)</sup>. Die vorliegende Studie demonstriert einige Unterschiede beim Plasma-Aminosäuren-Profil zwischen den beiden Säuglingsmilchgruppen sowie im Vergleich zu den gestillten Säuglingen, aber es gab auch hohe interindividuelle Abweichungen. Wenngleich die Unterschiede statistisch signifikant waren, sind sie wahrscheinlich nicht klinisch von Bedeutung, da die mittlere Plasma-Aminosäurekonzentration bei den Säuglingen bei beiden Säuglingsmilchgruppen denen entsprachen, die in anderen Studien berichtet wurden<sup>(30,31)</sup>.

Die vorliegende Studie ist die erste, die einen großen Bereich von Ergebnissen erfasst, der sich auf die allgemeine Gesundheit, gastrointestinale Funktion und Allergien bezieht, wenn Säuglinge eine Säuglingsmilch auf Ziegenmilchbasis zu sich nehmen, unter Verwendung einer Kombination von objektiven klinischen Bewertungen und subjektiven Elternberichten. Es gab keine Unterschiede bei den objektiven Bewertungen von allergiebezogenen Ergebnissen, einschließlich Dermatitis und medizinisch diagnostizierte Nahrungsmittelallergie.

Der einzige statistisch relevante Befund zwischen den Gruppen der Säuglingsmilchnahrung war eine höhere Anzahl von elterlichen Berichten zu blutigem Stuhl bei Säuglingen, die mit Ziegenmilchnahrung ernährt wurden, im Vergleich zu denen mit Kuhmilchnahrung. Wir sind uns nicht über die Bedeutung dieses Befunds sicher. Zunächst einmal war die Anzahl der Berichte über blutigem Stuhl insgesamt sehr gering, und zum anderen gab es keine Anzeichen von anderen gastrointestinalen Störungen, Unterschiede bei den Stuhlmerkmalen, Schrei- und Schlafmustern, bei der allgemeinen Gesundheit und allergiebezogenen Symptomen. Des Weiteren hatte keiner der Säuglinge in der Studie Fe-Mangelanämie, was darauf hinweist, dass über die Zeit kein signifikanter Blutverlust erfolgte. Letztendlich waren die Ergebnisse in Bezug auf Allergien und gastrointestinale Funktionen sekundäre Ergebnisse, welche die Studie nicht rigoros bewerten konnte, weshalb sie auch mit Vorsicht interpretiert werden müssen, da es möglich ist, dass diese auf Zufall zurückzuführen sind. Eine größere, angemessen ausgestattete randomisierte, kontrollierte Studie mit objektiver Bewertung der klinischen Ergebnisse und Allergie-Biomarkern ist notwendig, um die Auswirkungen von Ziegenmilchnahrung auf Allergien und gastrointestinale Funktionen gründlich zu bewerten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Wachstum und die Blut-Biomarker des Ernährungszustands von Säuglingen, die mit Säuglingsmilch auf Ziegenmilchbasis ernährt wurden, sich nicht von denen von Säuglingen unterschieden, die mit herkömmlicher Säuglingsmilch auf Kuhmilchbasis mit zugesetzter Molke ernährt wurden. Der Mangel an signifikanten

Unterschieden zwischen den beiden Gruppen von Säuglingsmilch bei einem umfangreichen Bereich von gesundheitsbezogenen Ergebnissen und beim Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse unterstützen die Sicherheit der Verwendung von Ziegenmilch bei der Säuglingsernährung.

#### Quellen:

1. AAP (2012) Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* **129**, e827–e841.
2. Raiha NC, Fazzolari-Nesci A, Cajazzo C, *et al.* (2002) Whey predominant, whey modified infant formula with protein/energy ratio of 1:8 g/100kcal: adequate and safe for term infants from birth to four months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **35**, 275–281.
3. Hernell O (2011) Human milk vs. cow's milk and the evolution of infant formulas. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* **67**, 17–28.
4. Ziegler DS, Russell SJ, Rozenberg G, *et al.* (2005) Goats' milk quackery. *J Paediatr Child Health* **41**, 569–571.
5. Basnet S, Schneider M, Gazit A, *et al.* (2010) Fresh goat's milk for infants: myths and realities – a review. *Pediatrics* **125**, e973–e977.
6. Taitz LS & Armitage BL (1984) Goats' milk for infants and children. *Br Med J (Clin Res Ed)* **288**, 428–429.
7. Baur LA & Allen JR (2005) Goat milk for infants: yes or no? *J Paediatr Child Health* **41**, 543.
8. Rutherford S, Moughan P, Lowry D, *et al.* (2008) Amino acid composition determined using multiple hydrolysis times for three goat milk formulations. *Int J Food Sci Nutr* **59**, 679–690.
9. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, *et al.* (2005) Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **41**, 584–599.
10. Codex Alimentarius Commission (2007) Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants CODEX STAN 72-1981 (amended 2007). [http://www.codexalimentarius.org/input/download/standards/288/CXS\\_072e.pdf](http://www.codexalimentarius.org/input/download/standards/288/CXS_072e.pdf) (accessed March 2013).
11. Rutherford SM, Darragh AJ, Hendriks WH, *et al.* (2006) True ileal amino acid digestibility of goat and cow milk infant formulas. *J Dairy Sci* **89**, 2408–2413.
12. Koletzko B, Ashwell M, Beck B, *et al.* (2002) Characterisation of infant food modifications in the European Union. *Ann Nutr Metab* **46**, 231–242.
13. Silanikove N, Leitner G, Merin U, *et al.* (2010) Recent advances in exploiting goat's milk: quality, safety and production aspects. *Small Rum Res* **89**, 110–124.
14. Razafindrakoto O, Ravelomanana N, Rasolofo A, *et al.* (1994) Goat's milk as a substitute for cow's milk in undernourished children: a randomised double-blind clinical trial. *Pediatrics* **94**, 65–69.
15. Haenlein GFW (2004) Goat milk in human nutrition. *Small Rum Res* **51**, 155–163.
16. Grant C, Rotherham B, Sharpe S, *et al.* (2005) Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk formula versus cow milk infant formula. *J Paediatr Child Health* **41**, 564–568.
17. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (2004) Scientific opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA J* **30**, 1–15.
18. Koletzko B, von Kries R, Closa R, *et al.* (2009) Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomised clinical trial. *Am J Clin Nutr* **89**, 1836–1845.
19. Bang H, Ni L & Davis CE (2004) Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials* **25**, 143–156.
20. European Task Force on Atopic Dermatitis (1993) Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* **186**, 23–31.
21. Lewis SJ & Heaton KW (1997) Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* **32**, 920–924.
22. Matthey S (2001) The sleep and settle questionnaire for parents of infants: psychometric properties. *J Paediatr Child Health* **37**, 470–475.
23. World Health Organisation (2006) WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* **450**, 76–85.
24. Himes R & Shulman R (2008) Use of laboratory measurements in nutritional assessment. In *Pediatric Nutrition in Practice*, pp. 27–30 [B Koletzko, editor]. Basel: Karger.
25. Kramer MS, Guo T, Platt RW, *et al.* (2004) Feeding effects on growth during infancy. *J Pediatr* **145**, 600–605.
26. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, *et al.* (1992) Growth of breast-fed and formula-fed infants from 0 to 18 months – the DARLING Study. *Pediatrics* **89**, 1035–1041.
27. Agostoni C, Grandi F, Gianni ML, *et al.* (1999) Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study. *Arch Dis Child* **81**, 395–399.
28. Janas LM, Picciano MF & Hatch TF (1987) Indices of protein metabolism in term infants fed either human milk or formulas with reduced protein concentration and various whey casein ratios. *J Pediatr* **110**, 838–848.
29. Janas LM, Picciano MF & Hatch TF (1985) Indices of protein metabolism in term infants fed human milk, whey predominant formula or cow's milk formula. *Pediatrics* **75**, 775–784.
30. Lonnerdal B & Hernell O (1998) Effects of feeding ultra-high-temperature (UHP)-treated infant formula with different protein concentrations or powdered formula, as compared with breast-feeding, on plasma amino acids, hematology, and trace element status. *Am J Clin Nutr* **68**, 350–356.
31. Sandstrom O, Lonnerdal B, Graverholt G, *et al.* (2008) Effects of alpha-lactalbumin-enriched formula containing different concentrations of glycomacropeptide on infant nutrition. *Am J Clin Nutr* **87**, 921–928.
32. Wijesinha-Bettoni R & Burlingame B (2013) Milk and dairy product composition. In *Milk and Dairy Products in Human Nutrition*, Chapter 3, pp. 41–90 [E Muehlhoff, A Bennett and D McMahon, editors]. Rome, Italy: FAO.

### Danksagungen

Die Autoren danken den Familien, die an dieser Studie teilgenommen haben, dem medizinischen, dem Pflege- und dem Forschungspersonal bei jedem der teilnehmenden Zentren, dem Personal des Child Nutrition Research Centre und dem Personal des Datenmanagement- und Analysezentrams, der Universität Adelaide und der University of California, Davis, USA. M. M. und R. A. G. wurden vom National Health and Medical Research Council Senior Research Fellowship unterstützt (ID: 565000 für M. M. und ID: 519324 für R. A. G.). Infrastrukturunterstützung kam vom Women's and Children's Health Research Institute, der Universität Adelaide, dem Women's and Children's Hospital Adelaide, dem Flinders Medical Centre Adelaide und dem Lyell McEwin Hospital Adelaide.

Dairy Goat Co-operative (N.Z.) Limited, Neuseeland, stellte die Finanzierung zur Durchführung der Studie zur Verfügung. Der Geldgeber hat zum Entwurf der Studie, zur Interpretation der

Befunde und zu der Erstellung des Manuskripts beigetragen. Die Erfassung, Verwaltung und Analyse der Daten wurden unabhängig vom Geldgeber vorgenommen. Die Beiträge der Autoren waren wie folgt: M. M., S. J. Z., R. A. G., T. S., C. G. P. und D. J. L. haben die Forschungsarbeit entworfen; M. M., S. J. Z., R. A. G. und B. L. haben die Forschungsarbeiten durchgeführt; T. S., S. J. Z. und M. M. haben die Daten analysiert und die statistischen Analysen ausgeführt; S. J. Z. haben das Manuskript mit Beiträgen aller Autoren entworfen; M. M. und S. J. Z. hatten die primäre Verantwortung für den letztendlichen Inhalt. Alle Autoren haben die Endfassung des Manuskripts überprüft und ihre Zustimmung zu diesem gegeben.

M. M. ist Mitglied der wissenschaftlichen Beiräte von Nestlé, Fonterra und Nutricia. R. A. G. ist Mitglied der wissenschaftlichen Beiräte von Fonterra. Dazugehörige Honorare an M. M. und R. A. G. wurden von ihren Institutionen gezahlt, um Reisen zu Konferenzen und fortlaufende Ausbildung von Doktoranden und Nachwuchsforschern zu unterstützen. C. G. P. und D. J. L. arbeiten für Dairy Goat Co-operative (N.Z.) Limited,