

Dansk resumé

Baggrund

På trods af faldende global børnedødelighed, er der på årsbasis stadig omkring 3 millioner børn under 5 år, der dør pga. underernæring. Hospitalsindlagte børn med svær akut underernæring (SAM) er en af de mest sårbare grupper med en dødelighed på 20 % eller mere på mange hospitaler syd for Sahara. Diarre er en hyppig komplikation, der kan forårsage øget mortalitet hos børn med SAM. Meta-analyser tyder på, at probiotika kan reducere varighed af akut diarre med en dag. De fleste studier er imidlertid udført på velnærede børn fra høj-indkomst lande. Denne ph.d afhandling omhandler et interventionsforsøg, der undersøger effekten af probiotika på diarre hos børn med SAM i Uganda, ProbiSAM studiet.

Metoder

Studiet blev udført som et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret forsøg på Mwanamugimu ernæringsenheden på Mulago Hospital i Kampala, Uganda, i perioden marts 2014 til oktober 2015. Forsøget inkluderede 400 børn i alderen 6 – 59 måneder med SAM. Børnene fik enten en daglig dosis probiotika på 10 milliarder kolonidannende enheder fordelt ligeligt mellem to probiotiske bakterier BB-12 og LGG eller placebo. Probiotika eller placebo blev givet mens børnene var hospitalsindlagt og under 8-12 ugers efterfølgende ambulant behandling. Det primære outcome i studiet var antal dage med diarre under indlæggelse. Sekundære outcomes omfattede antal dage med diarre under efterfølgende ambulant behandling, diarre incidens, sværhedsgrad af diarre efter Vesikari skalaen, feber, opkast, lungebetændelse, vægtstigning og om patienterne havde opnået en vægt, så de ikke længere var akut undernærede ved forsøgets afslutning. Alle outcomes blev analyseret separat for indlæggelsesperioden og den efterfølgende periode med ambulant behandling.

I forbindelse med forsøget blev der udviklet en dagbog med registrering af afføringsfrekvens og – konsistens. Dagbogen blev udfyldt af børnenes forælder/værge og blev anvendt til at beregne diarre-outcomes. Dagbogens validitet, pålidelighed og sensitivitet blev målt.

Data fra interventionsstudiet blev anvendt til at identificere prædiktorer for antal dage med diarre og dehydrering i indlæggelsesperioden. Samtidig blev det vurderet om der var sammenhæng mellem antal dage med diarre hhv. dehydrering og mortalitet i indlæggelsesperioden.

Resultater

Børnene i studiet havde en gennemsnitsalder på 17 måneder, 58% var drenge, 66% havde ødematøs underernæring og 14% var HIV-seropositive. Der var ingen effekt af den probiotiske behandling i

indlæggelsesperioden (justeret forskel +0,2 dage [95% CI -0,8; 1,2], $p=0,69$). Derimod var der en reduktion i antal dage med diarre under den ambulante behandling hos børn i probiotikagruppen (justeret forskel -2,2 dage [95% CI -3,5; -0,3], $p=0,025$). Der var ingen forskel på probiotika- og placebogruppen med hensyn til diarre incidens eller sværhedsgrad, opkast, feber, lungebetændelse, vægtstigning eller antal re-ernærede ved forsøgets slutning. Der døde i alt 46 patienter, heraf 26 fra probiotikagruppen og 20 fra placebogruppen ($p=0,38$).

Forældre/værger forstod indholdet af dagbogen (afføringsfrekvens og –konsistens), og efter 3 dages træning kunne de udfylde dagbogen med en høj grad af pålidelighed. Dagbogen havde en høj sensitivitet til at måle ændringer i afføringsfrekvens og –konsistens. Afføringsfrekvens og især afføringskonsistens korrelerede stærkt med dehydrering, der blev vurderet af læger ($p=0,0018$ for stigende afføringsfrekvens og $p<0,0001$ for stigende afføringskonsistens).

Ud af 592 rapporterede diarreepisoder under hospitalsindlæggelse var 355 kategoriseret som episoder der opstod efter hospitalsindlæggelse mod 237 episoder, der var til stede ved indlæggelse. Lav alder og HIV prædikterede antal dage med diarre og dehydrering i indlæggelsesperioden. Både antal dage med diarre og dehydrering var stærkt associeret med mortalitet under indlæggelse. Mortalitetsrisikoen steg 1,4 gange (95% CI: 1,2; 1,6) for hver diarredag og 2,3 gange (95% CI: 1,6; 3,6) per trin på dehydrerings-skalaen.

Konklusion

LGG og BB-12 reducerede ikke antal dage med diarre under hospitalsindlæggelse hos børn med SAM, men reducerede antal dage med diarre under den efterfølgende ambulante behandling med 2,2 dage svarende til en reduktion på 26%. Probiotika kan potentielt have en rolle i lokal (community-based) behandling af børn med ukompliceret SAM eller ved opfølgning af børn der er udskrevet fra hospitalsindlæggelse med SAM, men flere studier er nødvendige for at undersøge det.

Afføringsdagbogen viste høj validitet, god pålidelighed og høj sensitivitet. Den kan muligvis anvendes ved andre diarre-studier hos børn i lav-indkomstlande.

Diarre og dehydrering var begge stærkt associeret med øget dødelighed under hospitalsindlæggelse af børn med SAM. Forbedring af diarrebehandling og forebyggelse af diarre opstået under indlæggelse synes derfor at være vigtig med henblik på at reducere mortaliteten i denne sårbare gruppe.