

Thomas Lutz
Dr. med.

**Antioxidantien in der Therapie der schweren akuten Protein-Energie-Malnutrition
– Ergebnisse einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie in
Äthiopien**

Geboren am 22.11.1970 in Göppingen
Staatsexamen am 09.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med., Prof. h.c. (RCH) G. F. Hoffmann

In der doppelblind randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden die Auswirkungen einer Therapie mit Antioxidantien auf Kinder mit schwerer akuter Protein-Energie-Malnutrition (= PEM) untersucht und ihre Wirkung anhand von klinischen und biochemischen Parametern im Verlauf evaluiert.

Malnutrition ist immer noch eines der schwerwiegendsten sozioökonomischen Gesundheitsprobleme weltweit. In vielen afrikanischen Ländern besteht insbesondere beim Kwashiorkor-Syndrom – einer schweren, ödematösen Form der Malnutrition – weiterhin eine hohe Prävalenz und Letalität. Die Pathophysiologie dieses Syndroms ist noch immer weitgehend ungeklärt; dementsprechend unzureichend sind bislang auch die klinischen Interventionsmöglichkeiten.

Wie bereits in mehrfach gezeigt werden konnte, besteht bei schwerer Mangelernährung - insbesondere aber beim Kwashiorkor-Syndrom - ein Mangel an Antioxidantien in Verbindung mit erhöhtem oxidativen Stress.

Die vorliegende Studie wurde in der Sidama-Region in Äthiopien durchgeführt; Studienort war die Abteilung für Pädiatrie eines Distriktkrankenhauses, des *Yirgalem Hospital*. Über den Zeitraum von 9 Monaten wurden 131 Patienten mit Malnutrition zur Therapie randomisiert und einer Gruppe mit Antioxidantiensubstitution (= Verumgruppe) bzw. einer Kontrollgruppe zugeteilt. Einschlusskriterium war die Zugehörigkeit zu einer der 3 folgenden Formen der Malnutrition: 1. Marasmusgruppe (42 Patienten): *weight-for-age* unter 60% des Medians des NCHS-Standards ohne Ödeme, 2. ödematöser Marasmus (16 Patienten): *weight-for-age* unter

60% des Medians des NCHS-Standards mit Ödemen ohne Symptome von Kwashiorkor. 3. Kwashiorkor-Syndrom (73 Patienten): Vollbild des Kwashiorkor-Syndroms nach *Williams* mit generalisierten Ödemen, Haut- und Haarveränderungen und neurologische Auffälligkeiten. Obligatorische Ausschlusskriterien waren: 1. fehlendes Einverständnis der Eltern bzw. der begleitenden Verwandten. 2. Behandlung der Kinder mit Vitaminen oder Eisenpräparaten innerhalb der letzten 4 Wochen vor Therapiebeginn und eine Bluttransfusion vor Abschluss der Phase 1 der diätetischen Therapie. Die Kontrollgruppe erhielt als Nahrungsergänzung zusätzlich zur Standardtherapie eine Glukose-Elektrolytmischung, während die Verumgruppe eine Antioxidantienmischung aus Ascorbat 100 mg / 5 kg KG, Tokopherolazetat 100 mg / 5 kg KG und NAC 50 mg / 5 kg KG bekam. Folgende biochemische Parameter wurden bei Aufnahme und bei Entlassung bestimmt: Vitamin E, α -Tokopherol, Tokopherol-Lipid-Ratio, Vitamin A, MDA, GSH im Erythrozyten und im Plasma, Cystein, γ -Glutamylcystein und Homocystein.

In der klinischen Verlaufsbeobachtung zeigte sich, dass Kinder mit Kwashiorkor deutlich von der Antioxidantiensubstitution profitierten. Sie verloren ihre Ödeme signifikant schneller und konnten auch früher entlassen werden. Letzteres galt, insbesondere auch dann, wenn man die statistischen Analysen ohne die Patienten mit Tuberkulose durchführte, da letztere andere Entlasskriterien hatten.

Trotz der oben beschriebenen positiven Effekte der Therapie mit Antioxidantien konnte bezüglich der Gesamtletalität in der Kwashiorkorgruppe kein positiver Effekt nachgewiesen werden. Die Gesamtletalität in unserem Studienkollektiv lag bei 15,6%; am höchsten war diese mit 31% bei den Patienten mit ödematösem Marasmus und am niedrigsten bei den Patienten mit Kwashiorkor (12,3%). Betrachtet man alle Gruppen zusammen, dann lag die Letalität in der Verumgruppe über der der Placebogruppe. Während bei den Kwashiorkorpatienten kein Unterschied besteht, verstarben bei den Patienten mit ödematösem Marasmus nur Patienten aus der Verumgruppe. In der Einzelfallanalyse können aber alle Todesfällen u.a. aufgrund der hohen Komorbidität, auch unabhängig von der Malnutrition, erklärt werden. Dies gilt insbesondere auch für die Gruppe der Patienten mit ödematösem Marasmus, in der die Gesamtletalität am höchsten war. Nebenwirkungen der antioxidativen Therapie wurden nicht beobachtet.

Die Patienten mit Kwashiorkor und ödematösem Marasmus lagen mit ihren Ausgangswerten vor Therapiebeginn alle unterhalb, bzw. bei MDA über denen der Kontrollgruppe. Bei den

Ausgangsdaten der Marasmuspatienten gab es im Vergleich zu der Kontrollgruppe nur für folgende Werte signifikante Unterschiede: MDA, Vitamin A und Cystein.

Neben dem besseren klinischen Verlauf der Kwashiorkorpatienten unter Antioxidantien substitution zeigte sich dann auch in den biochemischen Analysen eine ähnliche Tendenz. Signifikante Unterschiede gab es beim Anstieg von α -Tokopherol und der Tokopherol-Lipid-Ratio; vor Therapiebeginn waren die Werte in der Verumgruppe signifikant niedriger und bei Entlassung dann, wenn auch nicht signifikant, höher als in der Placebogruppe.

Diese Resultate zeigen, dass Kinder mit Kwashiorkor auch in Bezug auf die biochemischen Ergebnisse von einer Antioxidantien supplementation profitieren können. Eine Tendenz dazu konnte auch bei den anderen von uns bestimmten Parametern festgestellt werden. Die Werte in der Gruppe der supplementierten Kinder lagen meist, wenn auch nicht signifikant, höher (bzw. bei MDA niedriger) als die der nicht supplementierten Kinder.

Bei den marasmischen Formen der Malnutrition konnte dagegen kein sichtbarer Erfolg verzeichnet werden. Es trat sogar z.T. das Gegenteil ein, - MDA, ein Produkt der LPO, stieg bei den zwei marasmischen Gruppen stärker in der Verum- als in der Placebogruppe an, obwohl eigentlich - bei klinischer Besserung des Patienten - ein Rückgang zu erwarten gewesen wäre.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Daten untermauern die wichtige pathophysiologische Bedeutung des oxidativen Stresses in der Pathogenese des Kwashiorkor. Gestützt durch die Ergebnisse der durchgeführten Therapiestudie, erscheint es sinnvoll, in Zukunft für die Behandlung einen Therapieansatz zu wählen, der die bisherige symptomatische Behandlung im Sinne der derzeitigen WHO-Kriterien um die Applikation von Antioxidantien bei Kwashiorkorpatienten ergänzt. Die Bestimmung der optimalen Dosierungen einzelner Antioxidantien bzw. der bestwirksamen Antioxidantien-Kombinationen waren nicht Ziel dieser Untersuchung; hier bedarf es zusätzlicher Studien.