Persistierende Diarrhoe in Entwicklungsländern

Zulfiqar A. Bhutta

Department of Paediatrics and Child Health, Aga Khan Universität, Karachi, Pakistan

Schlüsselwörter

Diarrhoe, persistierende · Mikronährstoffmangel · Mangelernährung · Immunschwäche · Behandlung, ungeeignete, akute Diarrhoe

Zusammenfassung

Weltweit ist fast ein Fünftel der Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren auf Durchfallerkrankungen zurückzuführen, wobei Schätzungen von 2,2 Millionen Todesfällen pro Jahr ausgehen. Ein beträchtlicher Teil dieser Todesfälle steht in Zusammenhang mit Episoden der persistierenden Diarrhoe (PD, definiert als eine Durchfallerkrankung, die länger als 14 Tage anhält und mit Wachstumsverzögerung einhergeht). Es wurde nachgewiesen, dass die PD Kinder mit einer beträchtlich erhöhten durchfallbedingten Krankheitslast kennzeichnet. Zwischen 36 und 54% aller mit der Diarrhoe in Zusammenhang stehenden Todesfälle treten in dieser Gruppe auf. Die genaue Pathogenese der PD ist zwar nach wie vor nicht geklärt, aber die meisten Episoden stehen in Zusammenhang mit früheren, infektiös bedingten, akuten Durchfallerkrankungen, wobei die letzte Episode von längerer Dauer war. Dieser Umstand kann mit mehreren Wirtsfaktoren zusammenhängen, beispielsweise einer bereits vor der Durchfallerkrankung bestehenden Mangelernährung, einem Mikronährstoffmangel, einer Immunschwäche sowie einer ungeeigneten Behandlung der letzten akuten Durchfallepisode. Als entscheidendes Ereignis scheint allen Fällen der PD eine anhaltende

Schädigung der Darmschleimhaut mit unzureichender Reparatur voranzugehen. Im Gegensatz zu der nach einer Infektion auftretenden PD kann bei einigen Säuglingen und Kleinkindern möglicherweise eine schwere protrahierte, therapieresistente Diarrhoe vorliegen, die durch diverse Krankheiten verursacht wird, von denen viele erblich bedingt sind. In den Industrienationen sind die meisten Fälle der Diarrhoe mit prolongiertem Verlauf inzwischen auf diese Art von Krankheiten zurückzuführen. Bei der Behandlung der PD ist grosser Wert auf die Ernährungsrehabilitation und die Früherkennung von Komplikationen zu legen. Zwar wurden diverse Pathogene mit der PD in Zusammenhang gebracht, aber die orale Antibiotikatherapie spielt bei der Routinebehandlung der PD eine untergeordnete Rolle. Entscheidend bei der häufig ambulanten Behandlung dieser Kinder sind Rehydratation, eine geeignete Überwachung und Behandlung der systemischen Infektionen sowie die Ernährungsrehabilitation mittels leicht verdaulicher enteraler Ernährung. Durch Verabreichung von Zink und Vitamin A lässt sich die Dauer der PD möglicherweise verkürzen und die Zahl der Rezidive unter Umständen verringern. Die wichtigsten Präventionsstrategien zur Vermeidung der persistierenden Diarrhoe sind jedoch ausschliessliches Stillen in den ersten 6 Lebensmonaten, Fortsetzung des Stillens bei entsprechender Beikost über zwei Jahre und einer optimale Behandlung akuter Durchfallepisoden.

Copyright © 2006 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2006 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel
0250–9652/06/0641–0039\$23.50/0

Accessible online at:
www.karger.com/and

Zulfiqar Ahmed Bhutta
Department of Paediatrics and Child Health
Aga Khan University, PO Box 3500, Stadium Road
Karachi 74800 (Pakistan)
Tel. +92 21 493 0051/ext. 4724, Fax +92 21 493 4294, E-Mail zulfiqar.bhutta@aku.edu

Einleitung

Zwar hat man, was das Verständnis und die Behandlung von Durchfallerkrankungen im Kindesalter betrifft, beträchtliche Fortschritte erzielt, weltweit jedoch sind diese Krankheiten nach wie vor für einen grossen Teil (20%) der Todesfälle im Kindesalter verantwortlich und Schätzungen gehen von 2,2 Millionen Todesfällen jährlich aus [1]. Im Jahr 1980 errechnete die WHO im Rahmen einer Schätzung der globalen durchfallbedingten Krankheitslast mehr als 700 Millionen Durchfallepisoden und ungefähr 4,6 Millionen Todesfälle pro Jahr bei Kindern unter fünf Jahren in Entwicklungsländern (ausgenommen China) [2]. Neuere Übersichtsarbeiten über die in den letzten 10 Jahren veröffentlichten Studien weisen darauf hin, dass die globale Mortalität zwar möglicherweise gesenkt wurde, die Gesamtinzidenz jedoch nach wie vor bei ungefähr 3,2 Episoden pro Kind und Jahr liegt [2–5]. Man muss jedoch darauf hinweisen, dass auch die Menge der aus qualitativ hochwertigen epidemiologischen Untersuchungen zur Verfügung stehenden Informationen während dieses Zeitraumes signifikant variierte und dass in letzter Zeit nur eine relativ geringe Zahl an Studien durchgeführt wurde. Die frühere Übersichtsarbeit aus dem Jahr 1993 umfasste 276 Studien aus 60 Ländern [3], wohingegen die Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2003 Daten von lediglich 31 Studien aus 20 Ländern umfasst [5].

Es wird allgemein akzeptiert, dass die meisten Durchfallerkrankungen ein Kontinuum bilden, wobei sich der Grossteil der Fälle innerhalb der ersten Woche der Krankheit legt. Ein kleinerer Teil der Durchfallerkrankungen legt sich jedoch nicht von selbst und hält länger als zwei Wochen an. Die persistierende Diarrhoe (PD) wird wie folgt definiert: akut einsetzende Durchfallepisoden mit einer Dauer von mindestens 14 Tagen [6]. Diese Kriterien kennzeichnen eine Gruppe von Kindern mit einer beträchtlich erhöhten durchfallbedingten Krankheitslast und Mortalitätsrate. Es wird berichtet, dass solche Episoden für 3–20% aller Durchfallepisoden bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich sind [7]. Mehrere grosse populationsbasierte Studien zur Diarrhoe [8, 9] haben belegt, dass zwischen 36 und 54% aller mit Durchfallerkrankungen assoziierter Todesfälle unmittelbar auf PD zurückzuführen sind. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass Mortalitätsunterschiede in diversen Regionen möglicherweise mit Umweltmerkmalen und Unterschieden in der praktischen Gesundheitspflege und oralen Rehydratationstherapie zusammenhängen [10]. Bei einer in Nordindien durchgeführten, grossen prospektiven Studie

zur Diarrhoe waren zwar lediglich 5% aller Durchfallepisoden auf PD zurückzuführen, die Todesfallrate jedoch betrug bei der PD 14% während sie bei Episoden kürzerer Dauer 0,7% betrug [11].

Wichtig ist die Tatsache, dass in Entwicklungsländern die meisten PD-Fälle eine Folge von infektiöser Diarrhoe sind. In Entwicklungsländern tritt ein Grossteil der Diarrhoefälle akut auf und dauert weniger als eine Woche. Bei einigen Kindern halten die Episoden jedoch länger an, bei manchen sogar über 14 Tage [12]. Die oben erwähnte Klassifizierung der Durchfallepisoden in akute und persistierende Diarrhoe mag zwar willkürlich sein, aber diese operationale Definition zeigt Kinder mit einer signifikant erhöhten durchfallbedingten Krankheitslast auf. In einer im Nordosten Brasiliens durchgeführten prospektiven Studie zeigten Lima et al. [13], dass alle Kinder mit hoher durchfallbedingter Krankheitslast (Definition: Die Kinder leiden an über 16% aller Tage unter Diarrhoe) während der einjährigen Studiendauer mindestens eine Episode der PD erlebten. Ähnliche Beobachtungen, die Moy et al. [14] in einer Kohorte bestehend aus 204 Kindern in einem ländlichen Gebiet in Simbabwe machten, belegten, dass zwar nur 6% aller Durchfallepisoden durch PD bedingt wurden, diese jedoch für 22% aller in dieser Studie erfassten Tage mit Diarrhoe verantwortlich waren und dass die betroffenen Kinder darüber hinaus bei der Follow-up-Untersuchung eine höhere Rückfallrate der Erkrankung aufwiesen. Kinder mit PD stellen daher unter Umständen keine eigene Untergruppe dar, sondern sind Teil eines Kontinuums der Anfälligkeit für Durchfallerkrankungen. Viele Kinder (insbesondere Säuglinge und Kleinkinder) in Entwicklungsländern leiden möglicherweise unter häufig rezidivierenden Episoden der akuten Diarrhoe. Zwar dauern nur einige wenige der einzelnen Episoden länger als 14 Tage, aber die häufig rezidivierenden akuten Durchfallepisoden beeinträchtigen den Ernährungsstatus und lösen bei diesen Kindern möglicherweise eine Anfälligkeit für die Entstehung der PD aus.

Im Gegensatz zur PD in Entwicklungsländern sind die Fälle der anhaltenden Diarrhoe bei Kleinkindern in Industrieländern möglicherweise der Kategorie der frühkindlichen intractablen Diarrhoe zuzuordnen. Diese Fälle werden wie folgt definiert: Diarrhoe mit einer Dauer von mindestens zwei Wochen, bei der mindestens 50% des täglichen Flüssigkeitsbedarfs möglicherweise intravenös verabreicht werden muss. Viele dieser Erkrankungen haben eine genetische Basis und können auch in Entwicklungsländern beobachtet werden, obwohl ihre Prävalenz dort stark von den nach einer Infektion auftretenden PD-Fällen überschattet wird.

Abb. 1. Inzidenz der Diarrhoe im Kindesalter in verschiedenen Populationen [11, 17–20].

Übersichtsmethoden

Eine jüngst zum Thema PD eingerichtete Arbeitsgruppe gab einen Überblick über die auf der Ebene von Kinderärzten, Schulungsinstitutionen und Fachverbänden erforderlichen Informationen und Massnahmen [15]. Die Übersichtsarbeit versäumte es jedoch, auf die jüngsten epidemiologischen Entwicklungen und die in den öffentlichen Gesundheitssystemen notwendigen Interventionen einzugehen. Diese aktuelle Arbeit bietet einen Überblick über den derzeitigen Stand der epidemiologischen Informationen und über Nachweislücken im Bereich klinische Pflege sowie über Interventionen im Bereich der öffentlichen Gesundheit.

Zur Bewertung der seit kurzem verfügbaren Informationen und Trends haben wir sämtliche in medizinischen und sozialwissenschaftlichen Datenbanken (PubMed/Medline, Extra Med, Pop Line) enthaltenen Daten zur Epidemiologie der Diarrhoe und der PD der letzten 15 Jahre (zwischen 1990 und 2004) untersucht. Im Rahmen dieser Aufgabe verwendeten wir auch andere Suchbegriffe, wie z.B. «chronische Diarrhoe», «prolongierte Diarrhoe» und «intraktale Diarrhoe», um nach einschlägigen Publikationen zu suchen. Ferner führten wir auch eine manuelle Suche nach relevanten Monographien und WHO/UNICEF-Unterlagen durch, um neuere Informationen über die PD und über speziell auf Kinder ausgerichtete Behandlungsstrategien zu erhalten. Die verfügbaren Studien wurden dann in folgende Gruppen eingeteilt: Studien zur Epidemiologie bzw. zur Schätzung der Krankheitslast, Studien zur Pathogenese, Studien zu

Behandlungsstrategien im institutionellen oder Gemeindefeld und verfügbare randomisierte, kontrollierte Studien. Ferner bewerteten wir Studien zur PD, die sich mit dem HIV-Status von Populationen und damit verbundenen Pathogenen, z.B. *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, etc., auseinandersetzten.

Es war offensichtlich, dass der Grossteil der epidemiologischen Daten zur Beziehung zwischen akuten Durchfallerepisoden und PD von Studien abgeleitet wurde, die mehr als ein Jahrzehnt zurücklagen. Aktuellere Daten zu diesem Thema, insbesondere aus Regionen, in denen HIV nicht endemisch ist, waren erstaunlich knapp. Die Studien, die in Regionen durchgeführt wurden, in denen HIV endemisch ist, zeigten jedoch, dass chronische Enteropathie und PD zunehmend als alltägliche Manifestationen einer fortgeschrittenen HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung galten [16].

Insgesamt gibt es nur wenige Belege dafür, dass die tatsächliche globale Inzidenz der PD gesunken ist. Abbildung 1 zeigt die Dauer der Diarrhoe, die aus mehreren in Entwicklungsländern durchgeführten populationsbezogenen Studien ermittelt wurde [11, 17–20]. Obwohl neuere Daten aus populationsbezogenen Studien zur Diarrhoe relativ spärlich sind, erschien die Gesamtinzidenz der PD zwischen 1980 und 1992 im ambulanten Umfeld bemerkenswert konstant. Eine in Bangladesch, in einem städtischen Umfeld durchgeführte populationsbezogene Studie [20] jüngerer Datums ergab, dass weniger als 0.5% aller Durchfallerkrankungen auf PD zurückzuführen waren und eine allgemeine Aussage über die Trends bezüglich einer Verringerung der von der PD ausgehenden

Tabelle 1. Die mit anhaltender und persistierender Diarrhoe in Verbindung gebrachten Pathogene

Bakterien	Enteroaggregative <i>Escherichia coli</i> Enteropathogene <i>Escherichia coli</i> <i>Campylobacter</i> <i>Salmonella enteritides</i> <i>Shigella</i> -Arten <i>Clostridium difficile</i> <i>Arcobacter butzleri</i> <i>Klebsiella</i> -Arten
Parasiten	<i>Giardia lamblia</i> <i>Blastocystis hominis</i> ¹ <i>Cryptosporidium</i> spp. ¹ <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i> ¹
Viren	Humanes Astrovirus 3 Enterovirus Picornaviren

¹ Insbesondere in Zusammenhang mit HIV-Infektionen/Aids.

Tabelle 2. Ätiologie der frühkindlichen intractablen Diarrhoe

- 1 Kongenitale Chloriddiarrhoe
- 2 Enteropathie mit Einschluss der Mikrovilli
- 3 Epitheliale Dysplasie oder Tufting-Enteropathie
- 4 Autoimmun-Enteropathie
- 5 Nahrungsmittelallergie
- 6 Chronische intestinale Pseudoobstruktion/
Morbus Hirschsprung
- 7 Intestinale Lymphangiectasie
- 8 A-Beta-Lipoproteinämie
- 9 Eosinophile Enteropathie
- 10 Intestinale Neurodysplasie
- 11 Kongenitaler Enzymmangel (Kongenitale Glucose-
Galactose-Malabsorption, Sucrase-Isomaltase-Mangel etc.)
- 12 Trichorrhexis nodosa, fazialer Dysmorphismus,
Immunmangel und Zirrhose

Krankheitslast erweist sich als schwierig. Es bedarf ganz eindeutig einer Überprüfung des früher geschätzten Prozentsatzes an akuten Durchfallepisoden, die sich zu einer Diarrhoe von längerer Dauer entwickeln.

Die HIV/AIDS-Epidemie in Afrika führte zu einer Veränderung der normalen ätiologischen Modelle der Diarrhoe. Anhaltende Episoden, die mit Infektionen zusammenhängen, welche von relativ seltenen Organismen, wie z.B. *Cryptosporidium*, verursacht werden, treten inzwischen häufiger auf.

Pathogenese der PD

Die PD im Kindesalter kann von einer grossen Zahl verschiedener Erkrankungen bedingt werden, von denen viele nicht infektiöser Natur sind. Zu den häufigsten Vertretern dieser Erkrankungen zählen die Kuh-/Sojamilch-eiweiss-Unverträglichkeit (bei Säuglingen <6 Monaten, häufig mit Blutbeimengung im Stuhl), die Zöliakie (glutensensitive Enteropathie) und die zystische Fibrose (Kreatorrhoe und Steatorrhoe sekundär als Folge von Pankreasinsuffizienz). In anderen Fällen wird möglicherweise auch bei Säuglingen mit gutem Ernährungsstatus eine Säuglingsdiarrhoe beobachtet.

Die weltweit wichtigsten Auslöser der PD sind jedoch akute Durchfallepisoden, die durch Darminfektionen bedingt werden, sowie die sich aus diesen Infektionen ergebenden Konsequenzen. Mehrere Studien befassten sich mit den Pathogenen, die in Entwicklungsländern PD verursachen, wobei aber nur wenige einen für diese Erkrankung wesentlichen ursächlichen Organismus bestimmten. Dies könnte nun zwar den Anschein vermitteln, die PD entstehe infolge einer unzureichend behandelten akuten infektiösen Diarrhoe, aber manche Pathogene werden bei Kindern mit PD häufiger isoliert als andere. Tabelle 1 enthält eine Auflistung der diversen Organismen, die bei Kindern aus den verschiedensten Teilen der Welt mit PD assoziiert werden.

Weltweit hängt beinahe ein Viertel aller durch Diarrhoe verursachten Todesfälle mit der Ruhr zusammen, wobei ein Grossteil der Fälle von *Shigella*-Organismen verursacht wird. In einer vor kurzem in Bangladesch durchgeführten Studie [21] wurde bei 23% der Kinder mit Shigellose eine PD beobachtet, und *Shigella*-Infektionen wurden signifikant mit einem erhöhten PD-Risiko (altersbereinigtes relatives Risiko 1,83; 95% Konfidenzintervall 1,19–2,81) in Verbindung gebracht.

Eine Infektion durch mehrere antibiotikaresistente *Shigella*-Isolate (altersbereinigtes relatives Risiko 3,76; 95% Konfidenzintervall 1,51–9,36) und das Auftreten einer Shigellose im Säuglingsalter gelten als Risikofaktoren für die Auslösung einer durch *Shigella* bedingten Diarrhoe. 88% der persistierenden Shigellose-Episoden traten jedoch bei älteren Kindern auf. 50% wurden mit einer nicht-dysenterischen Shigellose in Zusammenhang gebracht und 79% wurden durch andere *Shigella*-Arten als die *Shigella dysenteriae* verursacht. Auch andere Organismen können sich ähnlich auf eine Schleimhautentzündung auswirken. Ein weiterer pathogener Mechanismus, welcher Infektionen zugrunde liegt, die durch enteroaggregative *Escherichia coli* ausgelöst werden, umfasst mög-

Abb. 2. Entstehung der prolongierten und persistierenden Diarrhoe.

licherweise die Induzierung von IL-8 und einer Schleimhautentzündung.

Über die der intractablen Diarrhoe in Industrienationen zugrunde liegenden Resorptions- und Transportmechanismen der Darmschleimhaut ist sehr viel mehr bekannt als über die der PD. Tabelle 2 enthält eine Aufzählung der wichtigsten Ursachen der frühkindlichen intractablen Diarrhoe.

Inzwischen hat man erkannt, dass Mutationen des $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauschers der apikalen Membran des Ileus (Gen 3 der Solute-Carrier-Familie 26 [SLC26A3, alias CLD oder DRA]) zur Nettosekretion von Chlorid durch den Darm und einem unter der Bezeichnung kongenitale Chloriddiarrhoe bekanntem Syndrom führen [22]. Ebenso ist bekannt, dass die kongenitale Glucose- bzw. Galactose-Malabsorption von einem genetischen Defekt herrührt, der die Verringerung bzw. das Fehlen des funktionalen Natrium-Glucose-Cotransporters (SGLT1) auf der Oberfläche der Enterozyten zur Folge hat [23], und es wurden diverse Beziehungen zwischen Geno- und Phänotyp erkannt [24]. Auch ein erblicher Sucrase-Isomaltase-Mangel (congenital sucrase-isomaltase deficiency (CSID)) manifestiert sich nach Einführung von Sucrose bzw. komplexer Stärke in die Beikost durch eine osmotische Diarrhoe. Molekulare und zellbiologische Studien

haben die Pathogenese der CSID definiert und ganz klar gezeigt, dass diese sowohl die Folge einer fehlerhaften Synthese als auch einer fehlerhaften Glycoproteinverarbeitung zu sein scheint [25].

Im Gegensatz dazu sind detaillierte Studien aus Entwicklungsländern zu Schleimhautanomalien bzw. den Faktoren, die den Schleimhautanomalien bei PD zugrunde liegen, beklagenswert selten und keine dieser Studien hat sich mit den molekularen Mechanismen anhaltender intestinaler Läsionen auseinandergesetzt. Das eindrucksvollste Beispiel für die entscheidende Rolle, die das Immunsystem bei der Pathogenese der PD spielt, ist die Beziehung zwischen HIV/AIDS und PD. Diese Rolle wird anhand einer grossen Zahl diverser Studien verdeutlicht, welche die PD mit Cryptosporidiose [26] und anderen parasitären Infektionen in Afrika und Asien in Verbindung setzen. Zwar legen diese Beobachtungen den Schluss nahe, dass eine Immunschwäche möglicherweise mit einem Risiko für anhaltende Diarrhoe einhergeht [27], aber auch der Möglichkeit, dass eine vorübergehende Immunschwäche gleichfalls Marker für einen gleichzeitig vorliegenden Mikronährstoffmangel sein kann [28, 29], wurde viel Interesse geschenkt.

Zu den weiteren Faktoren, die einer schlechten Darmheilung zugrunde liegen, zählt möglicherweise ein Man-

Abb. 3. Zur Behandlung der persistierenden Diarrhoe vorgeschlagener Algorithmus.

gel an wichtigen Mikronährstoffen, die diesen Prozess beeinflussen können. Erste Studien zeigten, dass eine Zinksupplementation möglicherweise eine Nutzwirkung zur Senkung des Risikos für anhaltende Diarrhoe an den Tag legt [30], während Metaanalysen der Zinksupplementation bei Durchfallerkrankungen auf eine signifikante Verkürzung der Dauer und Minderung der Schwere von Durchfallerkrankungen hinweisen [31]. Ein Zinkmangel trägt daher unter Umständen signifikant dazu bei, dass sich die Dauer der Darmschleimhautläsion verlängert und die Mechanismen der Darmheilung verzögern.

Zink wurde aufgrund seiner Nutzwirkung bei der Senkung der durchfallbedingten Mortalität im Kindesalter in die aktuellen Empfehlungen der WHO/UNICEF bezüglich der Behandlung von Durchfallerkrankungen aufgenommen [32]. Über den Wirkmechanismus von Zink zur

Verkürzung der Durchfalldauer, Minderung der Durchfallsschwere und Aufrechterhaltung der Integrität der Darmschleimhaut ist bisher jedoch nur wenig bekannt.

Unzureichende Darmreparatur gilt als die wichtigste Komponente einer abnormen Schleimhautmorphologie. Über die Faktoren, die den erfolglosen Reparaturprozessen und anhaltenden Läsionen zugrunde liegen, weiss man bisher jedoch sehr wenig. Endergebnis einer Störung der Darmschleimhaut ist eine schlechte Resorption der luminalen Nährstoffe und eine erhöhte Durchlässigkeit des Darms gegenüber Nahrungsantigenen und mikrobiellen Antigenen. Die PD gilt zwar allgemein als eine ernährungsbedingte Erkrankung, bisher jedoch weiss man bemerkenswert wenig über die ihr zugrunde liegenden Mechanismen und die Immunpathologie der Darmschleimhaut von Kindern, die dieses Syndrom entwickeln. Es wurden jedoch mehrere Faktoren entdeckt, u.a. allgemeine Mangelernäh-

rung, Mikronährstoffmangel und Immunschwäche, die zur Persistenz der Diarrhoe beitragen, was darauf schliessen lässt, dass eine verzögerte Heilung des Darms nach anfänglicher Verletzung möglicherweise ein wichtiger Faktor ist, der zur Entstehung dieser Krankheit beiträgt. Abbildung 2 zeigt die mit einer verzögerten Heilung der Darmschleimhaut und einer längeren Enteropathie einhergehenden Mechanismen, die der nach einer Infektion auftretenden PD zugrunde liegen.

Zur Entwicklung von Interventionsstrategien ist ein klares Verständnis der Veränderungen der intestinalen Morphologie und Physiologie von entscheidender Bedeutung. Viele pathologische Veränderungen, die sich infolge einer PD ergeben, wurden von relativ kleinangelegten Studien berichtet [33–35]. Diese Studien weisen auf wichtige Ergebnisse hin, die auf eine chronische Entzündung und gestörte Integrität der Darmschleimhaut schliessen lassen. In dieser Hinsicht bedarf es noch viel gezielter Bemühungen bei repräsentativen Populationen.

Behandlung der PD

Der wichtigste Aspekt bei der Behandlung eines Kindes mit PD ist die umgehende Abklärung und Diagnosestellung sowie Triage in bezug auf die anschliessende Therapie. Bei unterernährten Kindern basiert die Behandlung der PD auf den Behandlungsgrundsätzen bei Durchfallerkrankungen und Unterernährung. Ein Teil der betroffenen Kinder ist möglicherweise stark unterernährt und muss zur Ernährungsrehabilitation äusserst schnell und häufig, u.a. auch im Krankenhaus, behandelt werden. In anderen Fällen jedoch ist unter Umständen eine ambulante Behandlung möglich. Da es lange dauern kann, bis sich das Kind von seinem Zustand erholt und eine längere Hospitalisierung in Entwicklungsländern möglicherweise problematisch ist, sollte, wann immer dies möglich ist, eine ambulante Behandlung bzw. eine Behandlung zu Hause angestrebt werden.

Die Grundsätze der PD-Behandlung sind nachfolgend aufgezeigt und Abbildung 3 zeigt die Zusammenfassung des vorgeschlagenen therapeutischen Ansatzes [36].

(1) Erste Massnahmen zur Rehydration und Stabilisierung

Die meisten Kinder mit PD und assoziierter Unterernährung sind nicht stark dehydriert und eine orale Rehydration ist möglicherweise ausreichend. Aufgrund akuter, mit Erbrechen einhergehender Verschlechterungen des Zustands kann jedoch eine kurzzeitige intravenöse Rehy-

dratation mit Ringer-Laktat notwendig werden. Akute Ungleichgewichte im Elektrolythaushalt, z.B. Hypokaliämie und schwere Azidose, können ein korrigierendes Eingreifen erfordern. Noch wichtiger ist, dass bei stark unterernährten Kindern eine bakterielle Translokation [37] und systemische Infektionen festgestellt wurden, die häufig die Ursache der frühen Mortalität sind. Die Kinder müssen bei Aufnahme ins Krankenhaus hinsichtlich dieser Aspekte untersucht werden. Bei bis zu 50% aller unterernährten Kinder mit PD kann eine assoziierte systemische Infektion vorliegen, die eine Rehydration und antimikrobielle Behandlung erforderlich macht [38, 39]. Stark unterernährte Kinder, bei denen eine Hospitalisierung unerlässlich ist, müssen unter Umständen zu Anfang der Hospitalisierung, während man auf die Ergebnisse der Kulturen wartet, mit Breitbandantibiotika behandelt und stabilisiert werden. Bei einigen Patienten, insbesondere bei HIV-infizierten Kindern, ist unter Umständen auch eine empirische Behandlung der Cryptosporidiose notwendig [40].

(2) Orale Rehydrationstherapie

Obwohl die WHO-Standardlösung zur oralen Rehydration in der Regel ausreicht, um laufende Flüssigkeitsverluste auszugleichen, lassen Belege neueren Datums darauf schliessen, dass orale Rehydrationsflüssigkeiten mit niedriger Osmolalität [41, 42] bei unterernährten Kindern ohne assoziiertes Risiko einer Hyponatriämie unter Umständen von Vorteil sind.

(3) Enterale Ernährung und Diätauswahl

Bei ausschliesslich gestillten Säuglingen tritt die PD äusserst selten auf und abgesehen von den möglichen kontextspezifischen Ausnahmen, bei denen die PD als Begleiterscheinung einer perinatal erworbenen HIV-Infektion auftritt, ist das Stillen fortzusetzen.

Trotz Schleimhautanomalien und Abnahme der Verdauungs- und Resorptionsmechanismen, verfügen die meisten Kinder mit PD über eine ausreichende Resorptionskapazität und tolerieren eine enterale Ernährung. Studien zum Stoffwechselgleichgewicht bei unterernährten Kindern mit PD weisen darauf hin, dass eine zufriedenstellende Resorption von Kohlehydraten, Eiweiss und Fett bei vielen verschiedenen Diäten möglich ist [43–44]. Die Meidung von Milch und ihr Ersatz durch spezielle (und teure) lactosefreie Säuglingsmilchnahrungen ist daher unnötig.

Bei den meisten Kindern mit PD liegt keine Lactoseunverträglichkeit vor, wenngleich eine Lactosezufuhr von über 5 g/kg/Tag mit einer erhöhten Stuhlhäufigkeit und gescheiterten Behandlungen einhergeht [45]. Die al-

ternativen Strategien, die bei unterernährten Kindern mit PD auf eine Verringerung der Lactosezufuhr abzielen, umfassen die Verwendung von Milch-Getreidebreien an Stelle von reiner Milch sowie den Ersatz von Milch durch fermentierte Milchprodukte, wie z.B. Joghurt. Diese Ernährungsinterventionen wurden in mehreren Studien umfassend bewertet und haben sich im Vergleich mit mehreren teuren Säuglingsnahrungen als wirksam und akzeptabel herausgestellt [7, 46].

In seltenen Fällen, in denen ein Kind aufgrund einer Nahrungsmittelunverträglichkeit keine Säuglingsmilchnahrung auf Kuhmilchbasis bzw. Kuhmilch zu sich nehmen kann, ist es unter Umständen nötig, eine spezielle milchfreie Ernährung, z.B. eine Ernährung auf Grundlage von zerkleinertem oder püriertem Hühnchen bzw. eine Elementarnahrung, zu verabreichen [47]. Es muss jedoch erwähnt werden, dass diese Form der Ernährung in manchen Settings zwar wirksam [48], in den meisten Entwicklungsländern jedoch unerschwinglich ist. Eine Kombination aus Guar Gummi und zerkleinertem Hühnchen hat sich bei Kindern mit PD als wirksam erwiesen [49]. Auch die Nutzwirkung eines Nahrungszusatzes in Form von grünen Bananen oder Pectin [50] wurde belegt.

Eine zur Therapie der PD eingesetzte Diät sollte normalerweise eine Energiedichte von ungefähr 1 kcal/g haben, und es sollten eine Energieaufnahme von mindestens 100 kcal/kg/Tag sowie eine Eiweisszufuhr zwischen 2 und 3 g/kg/Tag angestrebt werden. Die normalerweise in Südasien verwendeten Gerichte auf Reis und Linsenbasis, z.B. *khitchri*, bieten diese Energiedichte bei gleichzeitig optimaler Proteinaufnahme und einem optimalen Aminosäurenverhältnis.

(4) Mikronährstoffsupplementierung

Es gilt als allgemein bekannt, dass die meisten unterernährten Kinder mit PD gleichzeitig unter einem mit der Erkrankung in Zusammenhang stehendem Mangel an Mikronährstoffen, u.a. Zink, Eisen und Vitamin A, leiden. Dieser Mangel ist möglicherweise eine Folge von schlechter Mikronährstoffaufnahme oder einem kontinuierlichen enteralen Verlust und erfordert dass die Speicher der Mikronährstoffe während der Behandlung wieder aufgefüllt werden [51]. Die Belege, die bei Kindern mit PD eine Verabreichung von Zink befürworten, sind zwar überzeugend, aber wahrscheinlich liegt bei diesen Kindern ein Mangel an mehreren Nährstoffen vor. Wird Kindern mit PD gleichzeitig Vitamin A verabreicht, verbessern sich nachweislich die Outcomes [52, 53] und dies insbesondere in Gebieten, in denen HIV endemisch ist [54]. Daher ist es wichtig, dafür zu sorgen, dass alle Kin-

der mit PD und Unterernährung anfänglich eine Dosis von 100'000 Einheiten Vitamin A und täglich mindestens 3–5 mg/kg elementares Zink erhalten.

(5) Follow-up-Untersuchung und Ernährungsrehabilitation auf ambulanter Ebene

Angesichts der hohen Zahl an Rückfällen bei einem Grossteil der Kinder mit PD ist es wichtig, die dieser Erkrankung zugrunde liegenden Risikofaktoren anzusprechen und Präventivmassnahmen einzuleiten. Zu diesen Massnahmen zählen geeignete Fütterungsmethoden (Stillen und Beikost) sowie die aufmerksame Beachtung von Hygiene und Sauberkeit in der Umwelt. Dies stellt in Bevölkerungsgruppen, denen es an dem Nötigsten, wie z.B. an sauberem Wasser und Abwassersystemen fehlt, eine beträchtliche Herausforderung dar.

In den meisten Settings besteht die Herausforderung, abgesehen von den präventiven Aspekten, darin, eine Ernährung für Kinder mit PD zu entwickeln und aufrechtzuerhalten, die sich im häuslichen Umfeld verfügbarer und kulturell akzeptabler, kostengünstiger Zutaten bedient, und zur Behandlung von Kindern mit PD eingesetzt werden kann. Angesichts der Tatsache, dass die meisten Fälle der PD ambulant erworben werden und die Eltern der betroffenen Kinder häufig zögern, institutionelle Hilfe in Anspruch zu nehmen, besteht ein Bedarf an kostengünstigen, praktischen, therapeutischen Massnahmen für das häusliche Umfeld. Die uns zur Verfügung stehenden Nachweise lassen den Schluss zu, dass diese Form der therapeutischen Massnahmen im ambulanten Setting durchaus machbar sein könnten [55, 56].

Präventionsstrategien für die PD

Zwar gilt bei Kindern mit PD eine optimale Ernährungsrehabilitation als Eckpfeiler der Behandlung [44], aber die Prävention ist ebenfalls von kritischer Bedeutung. Entscheidend für diesen Zweck sind weitverbreitete Verbesserungen von Konzepten und Strategien zur Prävention und Behandlung von Durchfallerkrankungen in Entwicklungsländern. Wie wir bereits in unserem Überblick über bestehende Interventionen zur Sicherung des Überlebens von Kindern zu verstehen gegeben haben, könnten mit diesen bestehenden Interventionen weltweit fast 55% aller Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren [57], von denen ein Fünftel mit der Diarrhoe in Verbindung steht, verhindert werden.

Zu diesen Interventionen zählen ausschliessliches Stillen und Strategien für eine sichere Beikost, um Durchfall-

erkrankungen zu verhindern, sowie, bei Auftreten von Durchfallepisoden, eine optimale Behandlung mit verbesserter oraler Rehydration, Zinksupplementierung und fortgesetztem Stillen. Zu diesem Zweck müssen wie bereits erwähnt alle Durchfallepisoden umgehend erkannt und optimal behandelt werden und zwar in Form von oraler Rehydration und enteraler Ernährung mittels einer kostengünstigen, im häuslichen Umfeld verfügbaren und kulturell akzeptablen Diät, die im ambulanten Umfeld zur Behandlung von Kindern mit PD eingesetzt werden kann. Der nächste Schritt wäre dann, diese Interventionen zu einem Ganzen zusammenzufassen, damit Familien und Mitarbeiter des öffentlichen Gesundheitswesens diese in vielen verschiedenen Situationen umsetzen können [58].

Will man die Millennium-Entwicklungsziele erreichen und die Kindersterblichkeit spätestens bis 2015 um zwei Drittel senken, so sind im Rahmen der Gesundheitssysteme wichtige präventive und therapeutische Interventionen zur Eindämmung der PD zu ergreifen. Zu den wichtigen Faktoren, die ein Kind für die PD anfällig machen, zählen die frühe und unhygienische Verabreichung von Säuglingsmilchnahrungen (statt Muttermilch), sowie wiederholt auftretende, schlecht behandelte akute Durchfallepisoden. Diese Risikofaktoren gilt es zu verhindern und da sie im Allgemeinen in armen Bevölkerungsgruppen auftreten, sind sowohl die Linderung der Armut als

auch Unterstützungsmechanismen auf dem sozialen Sektor von fundamentaler Bedeutung. Durch Unterstützung des ausschliesslichen Stillens über eine Dauer von mindestens sechs Monaten, Vermeiden unhygienisch zubereiteter Säuglingsnahrungen, rechtzeitige und adäquate Einführung einer hygienisch zubereiteten und nahrhaften Beikost kann man zur Prävention von Episoden der postinfektiösen PD beitragen. Diese Massnahmen müssen mit Umweltkontrollmechanismen und der Bereitstellung von sicherem Trinkwasser und sicheren Nahrungsmitteln gekoppelt sein [59]. Fehlen letztere, so bedarf es Interventionen, welche das Händewaschen und gewisse Haushaltssmassnahmen, um das Wasser trinkbar zu machen, unterstützen, um so die durchfallbedingte Krankheitslast zu senken [60, 61].

Zur Senkung der von Durchfallerkrankungen und PD verursachten globalen Krankheitslast bedarf es einer Kombination aus Zuteilung von geeigneten Ressourcen für das öffentliche Gesundheitswesen und Deckung des Grundbedarfs, Mitarbeiterschulungen und Community-Mobilisierung. Dies erfordert anhaltende und gezielte Bemühungen. In vielen Entwicklungsländern bedeutet dies, dass wir, abgesehen von biomedizinischen Interventionen, auch grössten Wert auf die Linderung der Armut und die Förderung einer Agenda für Menschenrechte und Gerechtigkeit legen müssen.

Literatur

- Black RE, Morris SS, Bryce J: Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003;361:2226–2234.
- Snyder JD, Merson MH: The magnitude of the global problem of acute diarrheal disease: a review of active surveillance data. *Bull World Health Organ* 1982;60:605–613.
- Bern C, Martinez J, de Zoysa I, Glass RI: The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull World Health Organ* 1992;70:705–714.
- Yusufzai M, Bhutta ZA: Global burden of childhood diarrhea; in Bhutta ZA (ed): *Contemporary Issues in Childhood Diarrhea and Malnutrition*. Karachi, Oxford University Press, 2000, pp 1–22.
- Kosek M, Bern C, Guerrant RL: The global burden of diarrheal disease as estimated from studies published between 1990 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003;81:197–204.
- Anonymous: Persistent diarrhoea in children in developing countries: memorandum from a WHO Meeting. *Bull World Health Organ* 1988;66:709–717.
- Anonymous: Evaluation of an algorithm for the treatment of persistent diarrhoea: a multicentre study. International Working Group on Persistent Diarrhoea. *Bull World Health Organ* 1996;74:479–489.
- Schorling JB, Wanke CA, Schorling SK, McAulliffe JF, de Souza MA, Guerrant RL: A prospective study of persistent diarrhea among children in an urban Brazilian slum: patterns of occurrence and etiologic agents. *Am J Epidemiol* 1990;132:144–156.
- Fauveau V, Henry FJ, Briand A, Yunus M, Chakraborty J: Persistent diarrhea as a cause of childhood mortality in rural Bangladesh. *Acta Paediatr Suppl* 1992;381:12–14.
- Victora CG, Huttly SRA, Fuch SC, et al: International differences in clinical patterns of diarrhoeal deaths: a comparison of children from Brazil, Senegal, Bangladesh and India. *J Diarrhoeal Dis Res* 1993;11:25–29.
- Bhan MK, Bhandari N, Sazawal S, Clemens J, Raj P: Descriptive epidemiology of persistent diarrhoea among young children in rural northern India. *Bull World Health Organ* 1989;67:281–288.
- Black RE: Persistent diarrhea in children of developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:751–761.
- Lima AAM, Fang G, Schorling JB, Albuquerque L, McAulliffe JA, Mota S, Leite R, Guerrant RL: Persistent diarrhea in northeast Brazil: etiologies and interaction with malnutrition. *Acta Paediatr Suppl* 1992;381:39–44.
- Moy RJ, Booth IW, Choto R-G, McNeish AS: Recurrent and persistent diarrhoea in a rural Zimbabwean community: a prospective study. *J Trop Pediatr* 1991;37:293–299.
- Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K, Memon IA, Mittal S, Rhoads JM: Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; (suppl 2):S711–S716.
- Adejuyigbe EA, Oyelami O, Onayemi O, Durosinmi MA: Paediatric HIV/AIDS in Ile-Ife, Nigeria. *Cent Afr J Med* 2003;49:74–78.
- Black RE, Brown KH, Becker S, Yunus M: Longitudinal studies of infectious diseases and physical growth of children in rural Bangladesh. I. Patterns of morbidity. *Am J Epidemiol* 1982;115:305–314.
- Lanata CF, Black RE, Gilman RH, Lazo F, Del Aguila R: Epidemiologic, clinical, and laboratory characteristics of acute vs persistent diarrhea in periurban Lima, Peru. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:82–88.
- Mahmud A, Jalil F, Karlberg J, Lindblad BS: Early child health in Lahore, Pakistan: VII. Diarrhoea. *Acta Paediatr Suppl* 1993;390:79–85.

- 20 Haque R, Monda DI, Kirkpatrick BD, Akther Farr BM, Sack RB, Petri WB Jr: Epidemiologic and clinical characteristics of acute diarrhea with emphasis on *Entamoeba histolytica* infections in preschool children in an urban slum of Dhaka, Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:398–405.
- 21 Ahmed F, Ansaruzzaman M, Haque E, Rao MR, Clemens JD: Epidemiology of postshigellosis persistent diarrhea in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:525–530.
- 22 Hoglund P, Haila S, Socha J, Tomaszewski L, Saarialho-Kere U, Karjalainen-Lindsberg ML, Airola K, Holmberg C, de la Chapelle A, Kere J: Mutations of the Down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996;14:316–319.
- 23 Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J, Wright EM: Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature* 1991;350:354–356.
- 24 Martin MG, Turk E, Lostao MP, Kerner C, Wright EM: Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nat Genet* 1996;12:216–220.
- 25 Naim HY, Roth J, Sterchi EE, Lentze M, Mila P, Schmitz J, Hauri HP: Sucrase-isomaltase deficiency in humans. Different mutations disrupt intracellular transport, processing, and function of an intestinal brush border enzyme. *J Clin Invest* 1988;82:667–679.
- 26 Amadi B, Kelly P, Mwiya M, Mulwazi E, Sianongo S, Changwe F, Thomson M, Hachungula J, Watuka A, Walker-Smith J, Chintu C: Intestinal and systemic infection, HIV, and mortality in Zambian children with persistent diarrhea and malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:550–554.
- 27 Baqui A H, Black R E, Sack R B, Chowdhury HR, Yunus M, Siddique A K: Malnutrition, cell-mediated immune deficiency and diarrhea: a community-based longitudinal study in rural Bangladeshi children. *Am J Epidemiol* 1993;137:355–365.
- 28 Azim T, Ahmad SM, Sefat-E-Khuda, Sarker MS, Unicomb LE, De S, Hamadani JD, Salam MA, Wahed MA, Albert MJ: Immune response of children who develop persistent diarrhea following rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:690–695.
- 29 Taniguchi K, Rikimaru T, Yartey JE, Akpedonu P, Armar-Klemesu MA, Nkrumah FK, Kamiya H, Kishi K, Armar DA: Immunological background in children with persistent diarrhea in Ghana. *Pediatr Int* 1999;4:162–167.
- 30 Sazawal S, Black RE, Bhan M K, Bhandari N, Sinha A, Jalla S: Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N Engl J Med* 1995;333:839–844.
- 31 Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Ninh NX, Penny ME, Rosado JL, Roy SK, Ruel M, Sazawal S, Shankar A: Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1516–1522.
- 32 WHO/UNICEF Joint Statement: Clinical Management of Acute Diarrhea. May 2004. <http://www.mostproject.org/ZINC/WHO-UNICEF/Statement.pdf> (accessed Feb 27, 2005).
- 33 Sullivan PB: Studies of the small intestine in persistent diarrhea and malnutrition: the Gambian experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(suppl 1):S11–S13.
- 34 Campbell DI, Murch SH, Elia M, Sullivan PB, Sanyang MS, Jobarteh B, Lunn PG: Chronic T cell-mediated enteropathy in rural west African children: relationship with nutritional status and small bowel function. *Pediatr Res* 2003;54:306–311.
- 35 Fagundes-Neto U, De Martini-Costa S, Pedroso MZ, Scaletsky IC: Studies of the small bowel surface by scanning electron microscopy in infants with persistent diarrhea. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1437–1442.
- 36 Bhutta ZA: Persistent diarrhea; in Guandalini S (ed): *Text Book of Gastroenterology*. London, Taylor & Francis, 2004.
- 37 Campbell DI, Elia M, Lunn PG: Growth faltering in rural Gambian infants is associated with impaired small intestinal barrier function, leading to endotoxemia and systemic inflammation. *J Nutr* 2003;133:1332–1338.
- 38 Bhutta ZA, Nizami SQ, Thobani S: Factors determining recovery during nutritional therapy of persistent diarrhoea: the impact of diarrhoea severity and intercurrent infections. *Acta Paediatr* 1997;86:796–802.
- 39 Alam NH, Faruque AS, Dewan N, Sarker SA, Fuchs GJ: Characteristics of children hospitalized with severe dehydration and persistent diarrhoea in Bangladesh. *J Health Popul Nutr* 2001;19:18–24.
- 40 Amadi B, Mwiya M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A, Kelly P: Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1375–1380.
- 41 Sarker SA, Mahalanabis D, Alam NH, Sharmis S, Khan AM, Fuchs GJ: Reduced osmolarity oral rehydration solution for persistent diarrhea in infants: a randomized controlled clinical trial. *J Pediatr* 2001;138:532–538.
- 42 Dutta P, Mitra U, Dutta S, Manna B, Chatterjee MK, De A, Bhattacharya SK: Hypo-osmolar oral rehydration salts solution in dehydrating persistent diarrhoea in children: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Acta Paediatr* 2000;89:411–416.
- 43 Bhutta ZA, Molla AM, Isani Z, Badruddin S, Hendricks K, Snyder JD: Dietary management of persistent diarrhea: comparison of a traditional rice-lentil based diet with soy formula. *Pediatrics* 1991;88:1010–1018.
- 44 Bhutta ZA, Hendricks KH: Nutritional management of persistent diarrhea in childhood: a perspective from the developing world. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:17–37.
- 45 Penny ME, Paredes P, Brown KH: Clinical and nutritional consequences of lactose feeding during persistent postenteritis diarrhea. *Pediatrics* 1989;84:835–844.
- 46 Ashraf H, Ahmed S, Fuchs GJ, Mahalanabis D: Persistent diarrhoea: associated infection and response to a low lactose diet. *J Trop Pediatr* 2002;48:142–148.
- 47 Godard C, Bustos M, Munoz M, Nussle D: Value of a chicken-based formula for refeeding of children with protracted diarrhea and malnutrition in a developing country. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:473–480.
- 48 Amadi B: Role of food antigen elimination in treating children with persistent diarrhea and malnutrition in Zambia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(suppl 1):S54–S56.
- 49 Alam NH, Meier R, Sarker SA, Bardhan PK, Schneider H, Gyr N: Partially hydrolysed guar gum supplemented comminuted chicken diet in persistent diarrhoea: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005;90:195–199.
- 50 Rabbani GH, Teka T, Zaman B, Majid N, Khatun M, Fuchs GJ: Clinical studies in persistent diarrhea: dietary management with green banana or pectin in Bangladeshi children. *Gastroenterology* 2001;121:554–560.
- 51 Mahalanabis D, Bhan MK: Micronutrients as adjunct therapy of acute illness in children: impact on the episode outcome and policy implications of current findings. *Br J Nutr* 2001;85(suppl 2):S151–S158.
- 52 Rahman MM, Vermund SH, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH, Alvarez JO: Simultaneous zinc and vitamin A supplementation in Bangladeshi children: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2001;323:314–318.
- 53 Khatun UH, Malek MA, Black RE, Sarker NR, Wahed MA, Fuchs G, Roy SK: A randomized controlled clinical trial of zinc, vitamin A or both in undernourished children with persistent diarrhea in Bangladesh. *Acta Paediatr* 2001;90:376–380.
- 54 Villamor E, Mbise R, Spiegelman D, Hertzmark E, Fataki M, Peterson KE, Ndossi G, Fawzi WW: Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics* 2002;109:E6.
- 55 Bhandari N, Bahl R, Saxena M, Taneja S, Bhan MK: Prognostic factors for persistent diarrhoea managed in a community setting. *Indian J Pediatr* 2000;67:739–745.
- 56 Valentiner-Branth P, Steinsland H, Santos G, Perch M, Begtrup K, Bhan MK, Dias F, Aaby P, Sommerfelt H, Molbak K: Community-based controlled trial of dietary management of children with persistent diarrhea: sustained beneficial effect on ponderal and linear growth. *Am J Clin Nutr* 2001;73:968–974.
- 57 Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS, the Bellagio Child Survival Study Group: How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003;362:65–71.
- 58 Travis P, Bennett S, Haines A, Pang T, Bhutta ZA, Hyder AA, Pielemeier NR, Mills A, Evans T: Overcoming health-systems constraints to achieve the Millennium Development Goals. *Lancet* 2004;364:900–906.
- 59 Sheth M, O'brah M: Diarrhea prevention through food safety education. *Indian J Pediatr* 2004;71:879–882.
- 60 Curtis V, Cairncross S: Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2003;3:275–281.
- 61 Luby SP, Agboatwalla M, Painter J, Altam A, Billhimer WL, Hoekstra RM: Effect of intensive handwashing promotion on childhood diarrhea in high-risk communities in Pakistan: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2547–2554.