

VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

antibiotika anbefales ved eksacerbation med øget sputumpurulent.

Analysen giver dog ingen retningslinjer for, hvilket antibiotikum man skal vælge. De i analysen inkluderede undersøgelser kommer fra mange forskellige lande og strækker sig over en periode på næsten 30 år, og der anvendes mange forskellige antibiotika: trimethoprim med sulfamethoxazol, amoxicillin, doxycyclin, ampicillin, cefalosporiner, tetracyclin, ofloxacin og penicillin i kombination med streptomycin.

Hvis man vælger at starte antibiotikabehandling ved KOL-eksacerbation, skal behandlingen påbegyndes, uden at der foreligger en undersøgelse af ekspektorat, og valget skal derfor baseres på empiri. Det er imidlertid svært at give en evidensbaseret anbefaling, da der ikke findes nyere danske opgørelser over den bakterielle flora ved KOL-eksacerbation. En komplicerende faktor er, at bakteriefloraen har tendens til at ændre sig i takt med, at sygdommens sværhedsgrad progredierer, med tendens til højere forekomst af gramnegative stave ved svær og meget svær KOL [8]. Selv om man i mange lærebøger anfører, at pneumokokker er en hyppig årsag til KOL-eksacerbation, fandt vi i en opgørelse fra Hvidovre Hospital yderst sjældent *Streptococcus pneumoniae* i ekspektoratet ved indlæggelseskrævende eksacerbationer. I stedet for fandt vi, at *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* og gramnegative stave inkl. *Pseudomonas aeruginosa* var de hyppigst forekommende bakterier (upublicerede data). Floraen afhænger foruden af sygdommens sværhedsgrad også af komplicerende sygdomme, f.eks. diabetes, og af hyppigheden af tidligere antibiotikabehandlinger.

Man skal ved valget af antibiotikum til KOL-eksacerbation således både vurdere sværhedsgraden af eksacerbationen og sværhedsgraden af den underliggende KOL-sygdom. Den pragmatiske anbefaling vil for patienter, som har let-moderat KOL og en ikkeindlæggelseskrævende eksacerbation være et peroralt ampicillinpræparat, hvis patienten ikke er allergisk over for penicillin. For de indlagte patienter, som næsten altid

har svær KOL, vil amoxicillin med clavulansyre være et godt førstevalg, da betalactamaseproducerende bakterier er ofte forekommende. Ved penicillinallergi vil et peroralt makrolid med god effekt mod *Haemophilus influenzae* (f.eks. roxithromycin) være et fornuftigt valg med doxycyclin som et andet peroralt alternativ, mens man ved svær indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation hos en penicillinallergiker initialt kan vælge intravenøst givet cefuroxim.

I det nye Cochrane-review bekræftes det, at antibiotika er gavnlige ved KOL-eksacerbation med purulent ekspektorat. Samtidig underbygger analysen, at der ikke er grund til at give antibiotikum ved KOL-eksacerbation, hvor opspytet ikke har skiftet farve og vedbliver med at være ikkepurulent.

Korrespondance: Peter Lange, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: peter.lange@hh.hosp.dk

Antaget: 22. august 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Saint S, Bent S, Vittinghoff E et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. JAMA 1995;273:957-60.
2. Gold members. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. www.goldcopd.com/es2004clean.pdf /aug 2006.
3. Celli BR, MacNee W and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23:932-46.
4. NICE. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004;59(suppl 1):1-232.
5. Lange P, Hansen JG, Iversen M et al. Diagnostik og behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom. Ugeskr Læger 1998;160(suppl 1).
6. Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004403. DOI: 10.1002/14651858.CD004403.pub2.
7. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern med 1987;106:196-204.
8. Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbation of chronic bronchitis: relation between bacterial etiology and lung function. Chest 1998;113:1542-8.

Terapeutisk mål for anvendelse af erythropoietin (EPO): er subnormal bedre end normal?

Speciallæge Hans Karle, Charlottenlund,
e-mail: hanskarle@dadlnet.dk &
speciallæge Niels Ebbe Hansen, Virum

Anvendelse af erythropoietin (EPO) har i mange år været standard i behandling af anæmi ved kronisk nyreinsufficiens.

Trods betydelige erfaringer, herunder kendskab til risikofaktorer, har der hersket usikkerhed om optimal dosering og ønskeligt terapeutisk mål. Det har således været usikkert, hvorvidt behandling af anæmi ved kronisk nyreinsufficiens modvirker risikoen for hjerteinsufficiens og andre kardiale komplikationer i forbindelse med anæmi. I to større kliniske studier, der omfattede flere end 2.000 patienter, der havde

VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

nyreinsufficiens og blev behandlet med EPO [1, 2], og i to ledere i New England Journal of Medicine [3, 4] har man for nylig kastet lys over dette tema med påpegning af uheldige konsekvenser af normalisering af hæmoglobinniveauet.

Drüeke et al [1] påviste i et randomiseret europæisk studie, der havde dansk deltagelse og omfattede 603 patienter med nyreinsufficiens (glomerulær filtrationsrate (GFR): 15,0-35,0 ml pr. min pr. 1,73 m²) og anæmi (hæmoglobinniveau: 11,0-12,5 g pr. dl), at komplet korrektion af anæmien (hæmoglobinkoncentration: 13,0-15,0 g pr. dl) (gruppe 1) ikke påvirkede sandsynligheden for kardiovaskulære komplikationer sammenlignet med kun opretholdelse af et sub normalt hæmoglobinniveau (10,5-11,5 g pr. dl) (gruppe 2). I de to grupper reduceredes GFR henholdsvis 3,6 ml og 3,1 ml pr. min pr. år, og dialyse var oftere nødvendig i gruppe 1 end i gruppe 2. Det fysiske funktionsniveau forbedredes signifikant i gruppe 1 sammenlignet med i gruppe 2. Der sås imidlertid ingen signifikant forskel i incidensen af *cardial events* mellem de to grupper (58 i gruppe 1; 47 i gruppe 2; $p = 0,20$), og der var højere forekomst af hypertensive episoder og hovedpine i gruppe 1. Det konkluderedes, at tidlig komplet korrektion af anæmi ved kronisk nyresygdom ikke reducerer risikoen for kardiovaskulære komplikationer.

Singh et al [2] gennemførte et randomiseret amerikansk studie af 1.432 patienter med kronisk nyresygdom, hvoraf 715 blev allokeret til EPO-dosering med henblik på opnåelse af et hæmoglobinniveau $\geq 13,5$ g pr. dl (gruppe 1), mens behandlingen for 717 patienter sigtede på et hæmoglobinniveau på omkring 11,3 g pr. l (gruppe 2).

Endepunkter i dette studie var antal dødsfald, myokardieinfarkt, hospitalisering for kongestiv hjerteinsufficiens og cerebrale insulter. Der sås i alt 222 komplikationer, 125 i gruppe 1 og 97 i gruppe 2 ($p = 0,03$). Forbedringen af livskvalitet var ens i de to grupper. Gruppe 1 havde flest alvorlige komplikationer. Det konkluderedes, at et hæmoglobinniveau på 13,5 g pr. dl sammenlignet med 11,3 g pr. dl er forbundet med øget risiko for komplikationer uden forbedret livskvalitet.

Emnet er genstand for en leder i samme nummer af tidsskriftet [3], og forfatterne undrer sig over, at normalisering af hæmoglobinkoncentrationen og dermed optimering af iltbindingskapaciteten ikke forbedrer den kardiovaskulære situation.

Forklaringen ligger sandsynligvis i det forhold, at øget hæmatokrit påvirker de reologiske forhold med øget viskositet, øget blodtryk og trombose til følge. Medvirkende kan være en nedsat deformabilitet af de røde blodlegemer ved nyreinsufficiens og det forhold, at øget hæmatokrit ledsages af øget trombocytadhæsion. Man fremhæver det forhold, at et højt hæmoglobinniveau ikke synes at have gavnlige indvirkning på hypertrofi af venstre ventrikel hos nyrepatienter, men snarere synes at øge risikoen for kongestiv hjerteinsufficiens. I lederen konkluderes det, at resultaterne af de to studier må give anledning til at anbefale forsigtighed med hensyn til normalise-

ring af hæmoglobinkoncentrationen hos patienter med kronisk nyresygdom.

Resultatet af de to studier perspektiveres yderligere i en leder i New England Journal of Medicine [4]. I den beskæftiger forfatteren sig med de store omkostninger for sundhedsvæsenet, som er forbundet med anvendelse af EPO, der med udgifter på ca. 2 mia. US\$ om året er den tungestvejende medikamentelle udgiftspost på Medicares budget i USA. Det fremhæves, at selv om højt hæmoglobinniveau opnået ved EPO-behandling evt. kan have en gavnlige indflydelse på livskvaliteten, opvejes dette resultat formentlig af de øgede udgifter ved højere EPO-dosering og navnlig af den øgede risiko for kardiovaskulære komplikationer, inklusive hjertedød. I lederen henvises der til en netop udsendt opfordring fra Food and Drug Administration om at følge den eksisterende, godkendte forskrift, hvorefter der ved anvendelse af EPO ikke bør stræbes efter et hæmoglobinniveau højere end 12 g pr. dl. Man regner med, at ca. 25% af nyreinsufficienspatienterne i EPO-behandling i USA har et højere hæmoglobinniveau end anbefalet.

Det synes umiddelbart paradoksalt, at normalisering af hæmoglobinniveau ikke forbedrer hjertefunktionen, men tværtimod har tendens til at forårsage en forringelse af den kardiovaskulære tilstand. De foreliggende data må imidlertid give anledning til betænkelighed, når normalisering af hæmoglobinniveau ved EPO-behandling foreslås som middel til bedring af den kardiiale funktion hos grænsaanæmiske hjerte-patienter [5, 6].

Uanset om der er tale om primær nyresygdom eller hjerteinsufficiens med evt. sekundært lettere nedsat nyrefunktion, er det sandsynligt, at EPO-behandling indebærer en betydelig risiko for kardiovaskulære komplikationer, dersom subnormale hæmoglobinværdier (eller i det danske materiale endog hæmoglobinværdier over den af WHO fastsatte nedre grænse for normalområdet) forsøges korrigeret ved EPO-behandling. Der er således grund til forsigtighed af både sikkerhedsmæssige og økonomiske grunde [7].

Litteratur

1. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N et al for the CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
2. Singh AK, Szczech L, Kezhen LT et al for the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
3. Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of anemia – payoffs and problems. *N Engl J Med* 2006;355:2144-6.
4. Steinbrook R. Medicare and erythropoietin. *N Engl J Med* 2007;356:4-6.
5. Egelykke K, Petersen H, Haghfelt TH. Forekomst og betydning af anæmi hos patienter med kronisk hjertesvigt. *Ugeskr Læger* 2006;168:1860-4.
6. Petersen H, Jensen KE, Haghfelt TH. Det kardiovaskulære anæmisyndrom, hvad er det? *Ugeskr Læger* 2006;168:1864-7.
7. Karle H, Hansen NE. Det kardiorenale anæmisyndrom og behandling med EPO. *Ugeskr Læger* 2006;168:2686.