

atrier til ventrikler. De hyppigste symptomer er hjer-tebanken, svimmelhed og synkoper, men i få tilfælde er det første tegn på WPW-syndrom pludselig uventet hjertedød [3, 4].

Hos patienter med WPW-syndrom ses en øget forekomst af spontant opstået atrieflimren, som kan resultere i hurtig impulsoverledning til ventriklerne afhængig af de accessoriske fibres ledningsevne. Dette kan medføre præexciteret atrieflimren, ventri-kelflimren og pludselig uventet hjertedød [3].

Ovenstående illustrerer vigtigheden af en kor-rekt EKG-fortolkning, så patologiske forandringer genkendes, også hos yngre, tilsyneladende raske personer. Patienter med WPW-syndrom har mulig-hed for behandling, hvorved risikoen for pludselig uventet hjertedødsfald kan minimeres. Tidligere er tilstanden overvejende forsøgt behandlet medicinsk og i mindre omfang kirurgisk. Dette er nu blevet af-løst af kateterbaseret radiofrekvensablation af de ac-cessoriske fibre, specielt i de symptomgivende til-fælde, men i stigende grad også hos asymptomatiske personer med WPW-mønster. Dette er en behand-ling med høj succesrate, få komplikationer og lav recidivfrekvens [5].

Det er ligeledes vigtigt at alle tilgængelige oplys-ninger indhentes for at stille en korrekt dødsårsags-diagnose både ved ligsyn og obduktioner, samt at ob-duktion udføres. I dette tilfælde blev EKG'et, der var taget fire år tidligere, først revurderet nogen tid efter obduktionen. Der var i forbindelse med obduktionen derfor ikke udtaget væv fra relevant lokalisation for *Kent's bundle*, som kunne have underbygget WPW-diagnosen og dødsårsagen yderligere.

KORRESPONDANCE: Trine Skov Nielsen, Brendstrupgårdsvej 100, 8200 Århus N. E-mail: skovtrine@hotmail.com.

ANTAGET: 19. januar 2010

FØRST PÅ NETTET: 29. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Chung KY, Walsh TJ, Massie E. Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1965;69:116-33.
2. Fitzsimmons PJ, McWhirter PD, Peterson DW et al. The natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in 228 military aviators: a long term follow-up of 22 years. *Am Heart J* 2001;142:530-6.
3. Harahsheh A, Du W, Singh H et al. Risk factors for atrioventricular tachycardia degenerating to atrial flutter/fibrillation in the young with Wolff-Parkinson-White. *PACE* 2008;31:1307-12.
4. Bromberg B, Lindsay B, Cain M et al. Impact of clinical history and electrophysio-logic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *JACC* 1996;27:690-5.
5. Tischenko A, Fox D, Raymond Y et al. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Op Cardiol* 2008;23:32-7.

Ufraktioneret og lavmolekylært heparin ved akutte koronare syndromer – en gennemgang af et Cochrane-review

Ledende overlæge Steen Elkjær Husted & overlæge Hans Kræmmer Nielsen

EVIDENSBASERET MEDICIN

Århus Universitets-hospital, Århus Sygehus, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A, og Regionshospitalet Horsens Brædstrup Odder, Medicinsk Afdeling, Trombose-Centret

RESUME

Hos acetylsalicylsyrebehandlede patienter med non-ST-segment-elevations-akutte koronare syndromer reducerer ufraktioneret heparin (UFH) eller lavmolekylært heparin (LMH) risikoen for akut myokardieinfarkt, og LMH reducerer desuden revaskulariseringsbehovet. Sammenlignet med placebo ses derimod ingen mortalitetsreduktion. Der er en insignifikant øget blødningsrisiko. Der kan ikke registreres en nettoeffekt af LMH sammenlignet med UFH, men LMH har farmakokinetiske fordele. Den optimale behandlingsvarighed er fortsat uafklaret.

Akut koronart syndrom (AKS) omfatter ustabil angina pectoris (UAP), non-ST-segment-elevations-myokardieinfarkt (NSTEMI) og ST-segment-eleva-

tions-myokardieinfarkt (STEMI). Ruptur af et atero-sklerotisk plaque eller endotelcelleerosion bevirker frisætning af blandt andet kollagen og vævsfaktor med aktivering af blodplader og koagulationsfaktorer samt dannelse af helt eller delvist okkluderende trombe i koronarkarrene [1].

Heparin har i mange år spillet en central rolle ved behandling af AKS, men der er fortsat uklarhed om værdien heraf ved især langtidsbehandling samt om optimal dosering og om effekt og bivirkninger ved anvendelse af forskellige præparattyper [2].

Vi vil i denne statusartikel vurdere effekten af ufraktioneret (UFH) og lavmolekylært (LMH) hepa-rin ved UAP og NSTEMI.

UFH er et naturprodukt, der er udvundet af

okselunger eller svinetarmmukosa, og består af en heterogen gruppe af sulfaterede mukopolysakkaridkæder med en molekylvægt på fra 3.000 til 30.000 – gennemsnitligt 15.000 daltons, hvilket svarer til omkring 45 sakkariider [1]. Kun en tredjedel af heparinkæderne indeholder den specielle pentasakkaridsekvens, som har høj affinitet til antitrombin (AT). Den antikoagulerende effekt skyldes en katalysering af AT's hæmning af især faktorerne IIa og Xa, men også faktorerne IXa og XIIIa. Denne virkning indtræder øjeblikkeligt ved parenteral indgift af UFH.

Mindst 18 sakkariidenheder, hvilket svarer til en molekylvægt på 5.400 daltons, kræves for at binde AT til trombin (faktor IIa), hvorimod fem sakkariidenheder er tilstrækkeligt for at hæmme faktor Xa. Ved kemisk eller enzymatisk spaltning af UFH dannes korte kæder af polysakkarider – også kaldet LMH. På grund af de korte sakkariidkæder har LMH en relativt højere faktor-Xa end IIa-hæmning med en mulig lavere blødningsrisiko [1].

LMH har en række farmakologiske fordele frem for UFH i form af væsentligt større biotilgængelighed efter subkutan administration (ca. 90% versus ca. 30%) samt mindre binding til plasmaproteiner, makrofager og endotelceller med deraf følgende lineær dosis-virknings-kurve, som muliggør vægtbaseret dosering. Desuden er halveringstiden og virkningsvarigheden længere, hvorved 1-2 daglige doser af LMH er tilstrækkelig for terapeutisk effekt. Herudover synes LMH i forhold til UFH at give mindre risiko for trombocytopeni og udvikling af osteoporose [1].

Effekten af heparinbehandling (UFH eller LMH) er undersøgt i en række dobbeltblindede og, randomiserede studier, hvor acetylsalicylsyre (ASA) blev anvendt til næsten alle patienter på grund af dens vel-dokumenterede effekt ved iskæmisk hjertelidelse. Vi vil i det følgende gøre rede for status og implikationer

af disse studier set i lyset af de to Cochranerapporter, der for nylig er publiceret.

UFRAKTIONERET HEPARIN VERSUS ACETYLSALICYLSYRE ELLER PLACEBO

I et mindre randomiseret og dobbeltblindet studie med 484 patienter med UAP fandtes signifikant færre tilfælde af akut myokardieinfarkt (AMI) ved behandling med UFH i seks dage sammenlignet med ASA, og sammenlignet med placebo kunne man i et studie med 479 patienter registrere en reduktion i AMI-udvikling fra 12% til 0,8% ved seks dages UFH-behandling, uden øget blødningstendens [3]. Der findes ingen langtidsstudier.

UFRAKTIONERET HEPARIN VERSUS PLACEBO MED ACETYLSALICYLSYRE TIL ALLE PATIENTER

I en *pooled* analyse af seks små studier, der omfattede 1.353 patienter, fandtes en signifikant 33%-reduceret risiko for AMI eller død efter ca. syv dages behandling med UFH, men samtidig insignifikant øget blødningsrisiko [5]. Den positive effekt skyldtes overvejende færre AMI-tilfælde, og der var ingen effekt på risiko for død, recidivangina eller revaskularisation [5]. Der findes ingen langtidsstudier.

LAVMOLEKYLÆRT HEPARIN VERSUS PLACEBO MED ACETYLSALICYLSYRE TIL ALLE PATIENTER, KORTTIDSBEHANDLING

I to randomiserede og dobbeltblindede studier med LMH (dalteparin og nadroparin) med i alt 1.639 patienter var risikoen for AMI eller død signifikant reduceret fra 5,2% til 1,6% efter 5-7 dages behandling ($p < 0,001$), og desuden fandtes en 72% reduktion i incidensen af iskæmiske episoder ($p = 0,003$). Blødningsfrekvensen var øget med 48%, men dette var ikke signifikant ($p = 0,51$) [5]. I det ene studie med nadroparin blev der ikke registreret dødstilfælde, ligesom det stoppede præmaturt som følge af en reduktion i risiko for iskæmitilfælde (recidivangina, AMI, revaskularisation) fra 59% til 22%. Studiet var enkeltblindet, og de prædefinerede monitoreringsprocedurer uklare med risiko for bias [5].

I FRISC-studiet med dalteparin fandtes effekten udelukkende hos patienter med positiv troponin T [6].

LAVMOLEKYLÆRT HEPARIN VERSUS PLACEBO MED ACETYLSALICYLSYRE TIL ALLE PATIENTER, LANGTIDSBEHANDLING

I en metaanalyse, der omfattede fem større studier med i alt 12.099 patienter, kunne man i en behandlingsperiode på op til tre måneder ikke finde effekt af LMH (dalteparin, enoxaparin eller nadroparin) på



FORKORTELSER

ACE = angiotensinkonverterende enzym

AKS = akut koronart syndrom

AMI = akut myokardieinfarkt

ASA = acetylsalicylsyre

AT = antitrombin

EKG = elektrokardiogram

GPIIb/IIIa = glykoprotein IIb/IIIa

LMH = lavmolekylært heparin

NNT = *number needed to treat*

NSTEMI = non-ST-elevations-myokardieinfarkt

PCI/CABG = perkutan koronarintervention/
coronary artery by-pass grafting

STEMI = ST-elevations-myokardieinfarkt

UFH = ufraktioneret heparin

risikoen for AMI eller død, recidivangina eller i behovet for revaskularisering, men derimod signifikant flere blødninger svarende til 12 alvorlige blødninger (fatal, intrakranielt eller blodtransfusionskrævende) for hver 1.000 behandlede patienter [5]. I FRISC II-studiet med dalteparin kunne der dog påvises en signifikant mindre risiko for AMI eller død under LMH-behandling i op til 45 dage hos patienter, som blev revaskulariseret i perioden [6].

Generelt kan langtids-LMH eller -UFH (> 7 dage) således ikke anbefales, men reserveres tilfælde, hvor der foreligger plan for revaskularisering.

LAVMOLEKYLÆRT HEPARIN VERSUS UFRAKTIONERET HEPARIN MED ACETYLSALICYLSYRE TIL ALLE PATIENTER, KORTTIDSBEHANDLING

En lang række studier har sammenlignet LMH med UFH hos patienter med UAP og NSTEMI. Enoxaparin blev anvendt i de fleste af studierne. Nadroparin og dalteparin blev anvendt i tre mindre studier, og der fandtes en tendens til bedre effekt af LMH, men også en øget blødningstendens.

I en nyligt publiceret metaanalyse [2], der omfattede seks randomiserede studier med 21.945 patienter med NSTEMI-AKS, som blev behandlet med enoxaparin eller UFH, fandt man ingen mortalitetsforskel, men færre AMI-tilfælde i enoxaparingruppen

(8,0% versus 9,1%, $p = 0,05$) og reduktion i AMI eller død (10% versus 11%, $p = 0,043$). Der var en insignifikant øget blødningsrisiko ved anvendelse af LMH, således at nettoeffekten ikke var signifikant. Især i gruppen af ældre (> 75 år) og hos patienter med nedsat nyrefunktion (*clearance* < 30 ml/min.) sås flere blødninger, og her kunne man som hos trombolysebehandlede STEMI-patienter [1] overveje en lavere dosis, selv om det ikke specifikt er undersøgt hos UAP- og NSTEMI-patienter.

Det kunne udregnes, at med enoxaparin kan man undgå ni dødsfald eller AMI ved 1.000 behandlede NSTEMI-AKS-patienter med otte flere blødninger sammenlignet med UFH [2].

Det er uafklaret, om det drejer sig om en klasseeffekt af LMH. Kun ét sammenlignende studie er gennemført. I EVET-studiet blev 438 patienter med UAP randomiseret til enoxaparin eller tinzaparin, og efter syv dage fandtes færre iskæmiske tilfælde i enoxaparingruppen. Efter seks måneder kunne der registreres signifikant færre tilfælde med død og AMI i enoxaparingruppen (2,7% versus 6,9%) [8]. I studiet blev enoxaparin administreret to gange og tinzaparin én gang dagligt. Der fandtes ingen forskel i blødningsrisikoen [8].

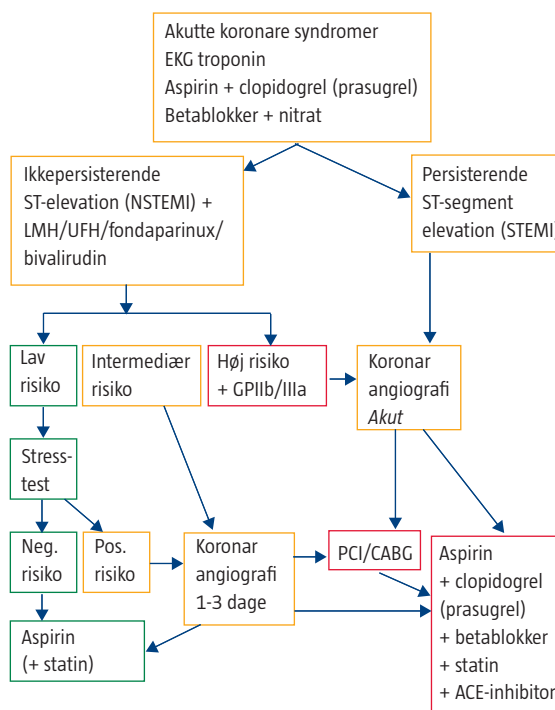
COCHRANEANALYSER

I to Cochranerapporter har man vurderet effekten af heparin ved AKS [4, 9]. I den senest publicerede rapport sammenlignes heparin (UFH eller LMH) med placebo, hvor kun randomiserede og klinisk kontrollerede studier med patienter, der var inkluderet inden for 72 timer efter sidste smertetilfælde, blev medtaget. Man registrerede 56 potentielt relevante studier, men kun otte studier, der omfattede 3.118 patienter, opfyldte inklusionskriterierne. FRISC II blev ekskluderet, da alle patienter i studiet fik åben LMH-behandling i mindst fem dage inden randomisering til LMH eller placebo [9].

Der fandtes en signifikant reduktion af død eller AMI (*number needed to treat* (NNT) 33), men der kunne ikke registreres reduceret mortalitet. Som følge af lav dødsrate i studierne (1-2%) kunne det beregnes, at der i hver gruppe skulle være 4.900 patienter for at kunne bedømme mortaliteten. Man fandt, at kun hos subgruppen, som fik LMH, var der en signifikant reduceret risiko for recidiverende angina og revaskularisationsprocedurer [4]. Der fandtes ingen signifikant øget risiko for større blødning [4]. Derimod fandtes i LMH-gruppen mindre risiko for trombocytopeni. Behandlingstiden var kun på en uge, og længerevarende (en måned) behandling blev efterlyst [4]. I den anden Cochranerapport blev LMH sammenlignet med UFH [9]. Der blev in-

FIGUR 1

Behandlingsrekommendationer 2010. Forkortelser se boks.





ABSTRACT

Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization

Testroote M, Stigter WAH, de Visser DC, Janzing HMJ

Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, 2009 (Status in this issue: Edited) Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. DOI: 10.1002/14651858.CD006681.pub2.

This version first published online: 8 October 2008 in Issue 4, 2008. Re-published online with edits: 21 January 2009 in Issue 1, 2009. Last assessed as up-to-date: 13 July 2008. (Help document – Dates and Statuses explained).

This record should be cited as: Testroote M, Stigter WAH, de Visser DC, Janzing HMJ. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006681. DOI: 10.1002/14651858.CD006681.pub2.

BACKGROUND

Immobilization of the lower leg is associated with venous thromboembolism. Low molecular weight heparin (LMWH) is an anticoagulant treatment which might be used in adult patients with lower-leg immobilization to prevent deep venous thrombosis and its complications.

OBJECTIVES

To investigate the current literature on thromboprophylactic practice for patients with lower-limb injuries who are immobilized in plaster casts or braces, to assess the need for concrete guidelines, and to assess whether it is possible to come to an evidence-based conclusion.

SEARCH STRATEGY

The Cochrane Peripheral Vascular Disease Group searched their Specialized Register (last searched 20 May 2008) and the Central Register of Controlled Trials (CENTRAL

(last searched The Cochrane Library 2008, Issue 2). We searched MEDLINE (until May 2008) and EMBASE (until May 2008) and reference lists of articles. We contacted pharmaceutical companies of LMWHs for relevant studies.

SELECTION CRITERIA

Randomized controlled trials (RCTs) and controlled clinical trials that described thromboprophylaxis by means of LMWH compared with no prophylaxis or placebo in adult patients with lower-leg immobilization. Immobilization was by means of a plaster cast or brace.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two authors independently assessed trial quality and extracted data. The review authors contacted the trial authors for additional information if required. Statistical analysis was carried out using Review Manager (RevMan 5).

MAIN RESULTS

We included six RCTs fulfilling the above criteria with a total of 1490 patients. We found an incidence of venous thromboembolism ranging from 4.3% to 40%, in patients who had a leg injury that had been immobilized in a plaster cast or a brace for at least one week and who received no prophylaxis, or placebo. This number was significantly lower in patients who received daily subcutaneous injections of LMWH during immobilization (event rates ranging from 0% to 37%; odds ratio 0.49; fixed 95% confidence interval 0.34 to 0.72; with minimal evidence of heterogeneity with an I^2 of 20%, $p = 0.29$). Comparable results were seen in the following subcategories: operated patients, conservatively treated patients, patients with fractures, patients with soft-tissue injuries, patients with proximal thrombosis, patients with distal thrombosis and patients with below-knee casts. Complications of major bleeding events were extremely rare (0.3%) and there were no reports of heparin-induced thrombocytopenia.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Use of LMWH in outpatients significantly reduces venous thromboembolism when immobilization of the lower leg is required.

kluderet syv studier med i alt 11.092 patienter, og her kunne man heller ikke finde nogen reduceret mortalitet, men reduceret AMI og revaskularisation under behandling med LMH (et NNT på henholdsvis 125 og 50) uden nogen signifikant øget blødningsrisiko.

I Cochranerapporterne finder man således stort set de samme resultater som de tidligere metaanalyser. Sammenblandingen af UFH og LMH i rapporten med placebobehandling i kontrolgruppen virker forvirrende, og et af de største studier er udeladt.

LMH er således fortsat hovedmidlet ved AKS, men blødningskomplikationerne i de nyere studier (SYNERGY og OASIS 5) har bevirket, at enoxaparin og de øvrige LMH i de europæiske behandlingsrekommandationer er reduceret til klasse IIa, men stofferne har fortsat i USA klasse Ia. Denne forskel diskuteres nu [10].

KONKLUSION

Såvel UFH som LMH er effektive i behandling op til en uge ved UAP og NSTEMI, men LMH har en række

farmakologiske fordele og anvendes derfor mest. Der er ingen mortalitetsreduktion, men færre AMI ved anvendelse af stofferne, og ved LMH fandtes desuden færre revaskulariseringer og mindre risiko for trombocytopeni. Blødningsrisikoen er øget under behandlingen, men dette er dog ikke fundet at være signifikant i de foreliggende studier.

Langtidsbehandlingen (op til tre måneder) har ikke vist effekt, men i FRISC II-studiet med dalteparin fandtes en reduktion i AMI eller død ved behandling i op til 45 dage hos patienter, som blev revaskulariseret. Efter en revaskulariserende behandling har der ikke kunnet påvises effekt af LMH.

En række nyere og mere specifikke antikoagulantia vil formentlig over de næste 3-5 år afløse heparin, som har været i klinisk brug i op mod 90 år.

KORRESPONDANCE: Steen Elkjær Husted, Medicinsk-kardiologisk Afdeling, Århus Sygehus, 8000 Århus C. E-mail: steehust@rm.dk

ANTAGET: 29. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 16. august 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007;28:880-913.
2. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077-86.
3. Théroux P, Waters D, Qiu S et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045-8.
4. Magee KD, Campbell SG, Moher D et al. Heparin versus placebo for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003462.
5. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-42.
6. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
7. Husted SE, Wallentin L, Lagerqvist B et al. Benefits of extended treatment with dalteparin in patients with unstable coronary artery disease eligible for revascularization. *Eur Heart J* 2002 23:1213-8.
8. Katsouras C, Michalis LK, Papamichael N et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the enoxaparin versus tinzaparin (EVET) trial at 6 months. *Am Heart J* 2005;150:385-91.
9. Magee KD, Sevcik W, Moher D et al. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002132.
10. Eikelboom J, Guyatt G, Hirsh J. Guidelines for anticoagulant use in acute coronary syndromes. *Lancet* 2008;371:1559-61.

Drænbehandling af recidiverende otitis media hos børn – en gennemgang af et Cochrane-review

Professor Jørgen Lous, cand.scient.san.publ. Christina Ryborg Trankjær & ph.d. Janus Thomsen

EVIDENSBASERET MEDICIN

Syddansk Universitet,
Institut for Sundheds-
tjenesteforskning –
Almen Medicin

RESUME

I et nyligt publiceret Cochrane-review om effekten af indsættelse af trommehindedræn hos børn med recidiverende akut otitis media (RAOM) fandt man kun to studier, som opfyldte inklusionskriterierne. De inkluderede studier påviste en absolut risikoreduktion for at få AOM på 0,34 på seks måneder. Ved at inkludere de tre studier, som man ekskluderede i *reviewet*, kan grundlaget udvides fra 148 til 518 børn. De tre studier understøtter Cochrane-reviewets resultater, selv om deres design er forskellige. Det vil være relevant at inddrage livskvalitet, fravær fra skole og daginstitution samt bivirkninger som effektparametre i fremtidige studier. Som det er nu, hviler drænbehandlingen af børn med RAOM på et beskedent videnskabeligt grundlag.

Akut otitis media (AOM) er en hyppig tilstand hos førskolebørn, og recidiverende AOM (RAOM) er belastende både for barnet og for familien. Der er en stigende tendens til at vælge trommehindedræn som behandling ved RAOM i stedet for længerevarende eller gentagne antibiotikakure [1-3]. RAOM er defineret som tre tilfælde af AOM inden for seks måneder eller fire tilfælde inden for et år med mellemliggende symptomfri perioder.

Det videnskabelige grundlag for behandling med dræn ved RAOM er belyst i et nyligt publiceret Cochrane-review af *Mc Donald et al* fra Bristol, i hvilket de eksisterende randomiserede undersøgelser på området blev gennemgået [4].

METODE

Cochrane-reviewet bygger på en systematisk søgning, der blev gennemført i marts 2008, efter randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT) i MEDLINE, EMBASE, CINAHL samt en række andre databaser. Inklusionskriterierne i søgningen var RCT, i hvilke man havde inkluderet børn mellem nul og 16 år med RAOM.

Effektmålene var reduktion i antallet af AOM-episoder og andelen, der havde RAOM efter behandlingen, samt ændringer i symptomscorer for øresmerter, øre med flåd og antal fraværsdage fra daginstitution eller skole som følge af mellemøre sygdom.

Interventionen var indsættelse af trommehindedræn, og kontrolgruppen kunne være behandlet med antibiotika, anden behandling, placebo eller ikke have modtaget behandling.

SYSTEMATISK LITTERATURSOEGNING

Der blev fundet fem randomiserede RAOM-studier [5-9], der alle havde forskellig behandling i kontrolgrupperne (**Tabel 1**). Kun to opfyldte Cochrane-reviewets inklusionskriterier [5, 6]. De øvrige tre undersøgelser var problematiske; *Casselbrant et al* [7] blev ekskluderet, fordi kontrolgruppen blev paracenteret med henblik på bakteriedyrkning fra mellemøret. *Gonzalez et al* [8] blev ekskluderet, fordi gruppen med drænbehandling blev behandlet med antibiotiske øredråber i starten af undersøgelsen. *Le et al* [9]