

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

26. Nielsen H, Kragh-Hansen U, Minchiotti L et al. Effect of genetic variation on the fatty acid-binding properties of human serum albumin and proalbumin. *Biochim Biophys Acta* 1997;1342:191-204.
27. Minchiotti L, Kragh-Hansen U, Nielsen H et al. Structural characterization, stability and fatty acid-binding properties of two French genetic variants of human serum albumin. *Biochim Biophys Acta* 1999;1431:223-31.
28. Kragh-Hansen U, Campagnoli M, Dodig S et al. Structural analysis and fatty acid-binding properties of two Croatian variants of human serum albumin. *Clin Chim Acta* 2004;349:105-12.
29. Kragh-Hansen U. Humant serumalbumin: nyt om en gammel bekendt. *Ugeskr Læger* 2007;169:3467-70.
30. Peach RJ, Brennan SO. Structural characterization of a glycoprotein variant of human serum albumin: albumin Casebrook (494 Asp → Asn). *Biochim Biophys Acta* 1991;1097:49-54.
31. Kragh-Hansen U, Brennan SO, Minchiotti L et al. Modified high-affinity binding of Ni<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> to natural mutants of human serum albumin and proalbumin. *Biochem J* 1994;301:217-23.
32. Campagnoli M, Kragh-Hansen U, Pedersen AO et al. Structural analysis, fatty acid and thyroxine binding properties of Vancouver and Naskapi variants of human serum albumin. *Clin Biochem* 2003;36:597-605.
33. Vestberg K, Galliano M, Minchiotti L et al. High-affinity binding of warfarin, salicylate and diazepam to natural mutants of human serum albumin modified in the C-terminal end. *Biochem Pharmacol* 1992;44:1515-21.
34. Naylor DH, Anhorn CA, Laschinger C et al. Antigenic differences between normal human albumin and a genetic variant. *Transfusion* 1982;22:128-33.
35. Kandle SK, Murthy YVSA, Naikwadi AR et al. A case of bisalbuminaemia with immunological studies on albumin variant. *J Indian Med Assoc* 1996;94:31-3.
36. Campagnoli M, Rosipal S, Debreova M et al. Analbuminemia in a Slovak Romany (gypsy) family: case report and mutational analysis. *Clin Chim Acta* 2006;365:188-93.
37. Peters T Jr, Holowachuk EW, McIncrow R et al. Albumin locust valley: a new case of analbuminemia. *Clin Biochem* 2006;39:904-6.
38. Watkins S, Madison J, Galliano M et al. Analbuminemia: three cases resulting from different point mutations in the albumin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9417-21.

# Behandling af bronkiolitis hos børn

## En gennemgang af et Cochrane-review

Reservelæge Camilla Grot,  
reservelæge Marie-Louise von Linstow & professor Birthe Høgh

Hvidovre Hospital, Børneafdelingen

Bronkiolitis er karakteriseret ved inflammation i bronkiolerne og de små bronkier. Tilstanden ses hyppigst i 2-12-månedersalderen. Som ved de fleste andre lungeinfektioner hos børn begynder bronkiolitis efter få dage med en øvre luftvejsinfektion. De første symptomer er forkølelse og hoste med varierende grad af feber, og efter 1-2 dage begynder vejrtrækningsbesværet med takypnø, hvæsen, indtrækninger og spil af alae nasi og ved stetoskopi høres rhonchi. Bronkiolitis er en klinisk diagnose. Ved moderat til svær sygdom kan thoraxrøntgen overvejes, i disse tilfælde ses emfysem basalt, øget perihilær tegning og evt. atelektaser. C-reaktivt protein og leukocyt- og differentialetælling kan hjælpe til at skelne mellem bakteriel og viral ætiologi [1]. Respiratorisk syncytialvirus (RS-virus) er den hyppigste årsag til bronkiolitis (70%), men også human metapneumovirus, parainfluenzavirus og adeno-virus giver bronkiolitis. Hos lidt ældre børn er rhinovirus og *Mycoplasma pneumoniae* de hyppigste årsager [2, 3].

Bronkiolitis er en hyppig indlæggelsesårsag hos børn, og i Europa indlægges 3% af alle børn under et år på grund af denne lidelse [2]. Antibiotikabehandling af disse børn overvejes ofte, hvorfor der er behov for vejledende retningslinjer inden for området. På trods af den kliniske relevans er der kun ganske få randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) om anti-

biotisk behandling af bronkiolitis. I en nylig udarbejdet amerikansk behandlingsvejledning for bronkiolitis anbefaler man kun antibiotika, hvis der er klare tegn på sekundær bakteriel infektion [4]. I flere studier har man påvist en lav risiko for bakteræmi (0,2%) hos børn med bronkiolitis og feber. Til sammenligning er der en risiko for bakteræmi på 2-7% hos børn med feber uden erkendt viralt agens. Hos spædbørn med svær bronkiolitis og behov for respiratorbehandling er der påvist en højere risiko for sekundær bakteriel infektion end hos spædbørn, der ikke har behov for respiratorbehandling (21-26%) [5], og antibiotikabehandling kan derfor være indiceret i disse tilfælde.

Antibiotikaforbruget ved svær og indlæggelseskrævende bronkiolitis er beskrevet til at ligge på 34-53% i vestlige studier [5]. For ukompliceret bronkiolitis er antibiotikaforbruget ikke opgjort. Et stort antibiotikaforbrug er forbundet med flere bivirkninger, øgede sundhedsudgifter og risiko for udvikling af bakteriel resistens.

### Formålet med Cochrane-analysen

Cochrane-analysen, Antibiotics for bronchiolitis in children, er en systematisk gennemgang af den foreliggende litteratur omhandlende antibiotikabehandling af børn med bronkiolitis. Formålet var at evaluere den kliniske effekt af antibiotikabehandling sammenlignet med placebo eller anden behandling af børn med bronkiolitis.

### Cochrane-analysens design og resultater

Cochrane-analysen inkluderer enkelt- eller dobbeltblindede

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

RCT, hvori man har sammenlignet antibiotika med placebo i behandlingen af klinisk diagnosticeret bronkiolitis hos børn under to år. Det primære effektmål var tid til ophør af kliniske symptomer. De sekundære effektmål var indlæggelsestid, genindlæggelser, komplikationer eller bivirkninger og radiologiske fund.

Litteraturen blev søgt i CENTRAL (2006), MEDLINE (1966-2006), EMBASE (1990-2006) og Current Contents (2001-2006). Der blev søgt på alle sprog. Trehundrede artikler blev fundet, men 298 blev ekskluderet, da de ikke opfyldte inklusionskriterierne. Af de to inkluderede studier blev det ene ekskluderet

pga. utilstrækkelig randomisering, manglende blinding og statistisk analyse. I det andet studie fra 1966 diagnosticerede man klinisk små børn med bronkiolitis og randomiserede børnene til ampicillinbehandling eller placebo. I alt 52 børn blev inkluderet, heraf 28 i ampicillingruppen og 24 i placebogruppen. Hovedeffektet var varighed af sygdom, hvilket blev beregnet til 9,54 dage i ampicillingruppen og 9,7 dage i placebogruppen (ikke signifikant). Der var ingen dødsfald.

I Cochrane-analysen beskrives desuden et dansk studie fra 1984, omhandlende pneumoni og bronkiolitis hos børn under seks år. Dette studie blev ikke inkluderet, idet det omhand-

## Abstract

**Antibiotics for bronchiolitis in children**

Spurling GKP, Fonseka K, Doust J, Del Mar C

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 1 (Status: New)*

Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD005189.pub2. This version first published online: 24 January 2007 in Issue 1, 2007

Date of Most Recent Substantive Amendment: 3 November 2006

This record should be cited as: Spurling GKP, Fonseka K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD005189. DOI: 10.1002/14651858.CD005189.pub2.*

**Background**

Bronchiolitis is a serious, potentially life-threatening respiratory illness commonly affecting young babies. It is most often caused by Respiratory Syncytial Virus (RSV). The diagnosis is usually made on clinical grounds (especially tachypnoea and wheezing in a child less than two years of age). Antibiotics are not recommended for bronchiolitis unless there is concern about complications such as secondary bacterial pneumonia. Despite this, they are used at rates of 34 to 99% in uncomplicated cases.

**Objectives**

To evaluate the use of antibiotics for bronchiolitis.

**Search strategy**

We searched the following electronic databases: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) which includes the Acute Respiratory Infection Groups' specialised register, the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (The Cochrane Library Issue 3, 2006); MEDLINE (January 1966 to August Week 2, 2006); EMBASE (1990 to March 2006); and Current Contents (2001 to September 2006).

**Selection criteria**

Types of studies: Single or double blind randomised controlled trials comparing antibiotics to placebo in the treatment of bronchiolitis.

Types of participants: Children under the age of two years diagnosed with bronchiolitis using clinical criteria (including respiratory distress preceded by coryzal symptoms with or without fever).

Types of interventions: Oral, intravenous, intramuscular or inhaled antibiotics versus placebo.

Types of outcome measures: Primary clinical outcomes: time for the resolution of symptoms/signs (pulmonary markers: respiratory distress; wheeze; crepitations; oxygen saturation; and fever).

Secondary outcomes: Hospital admissions; time to discharge from hospital; re-admissions; complications/adverse events developed; and radiological findings.

**Data collection and analysis**

All data were analysed using Review Manager software, version 4.2.7.

**Main results**

One study met our inclusion criteria. It randomised children presenting clinically with bronchiolitis to either ampicillin or placebo. The main outcome measure was duration of illness and death. There was no significant difference between the two groups for length of illness and there were no deaths in either group.

**Authors' conclusions**

This review found no evidence to support the use of antibiotics for bronchiolitis. This results needs to be treated with caution given only one RCT justified inclusion. It is unlikely that simple RCTs of antibiotics against placebo for bronchiolitis will be undertaken in future. Research to identify a possible small subgroup of patients presenting with bronchiolitis-like symptoms who may benefit from antibiotics may be justified. Otherwise, research may be better focussed on determining the reasons for clinicians to use antibiotics so readily for bronchiolitis, and ways of reducing their anxiety, and therefore their use of antibiotics for bronchiolitis.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

lede både pneumoni og bronkiolitis, og deltagerne blev udvalgt ved ikkekliniske inklusionskriterier. I studiet blev der udført en subgruppeanalyse med paraklinisk diagnosticerede børn, der havde RS-virus og bronkiolitis og fik enten antibiotika (ampicillin/penicillin V) eller placebo. Der blev her ikke fundet nogen signifikant forskel mellem antibiotika- og placebogruppen med hensyn til feber, pulmonale symptomer, varighed af indlæggelse, otitis media eller resultat af thoraxrøntgen.

Et studie fra 2006 blev ekskluderet grundet utilstrækkelig metodologisk kvalitet. I studiet blev det konkluderet, at børn, der var behandlet med eller uden antibiotika, havde samme kliniske bedring med hensyn til indtrækninger, fødeindtag, socialt smil, respirationsfrekvens, hvæsende vejrtrækning og krepitationer.

### Cochrane-analysens styrker og svagheder

Der er kun publiceret ganske få RCT om antibiotisk behandling af børn med bronkiolitis. Derfor må man i Cochrane-analysen bygge sine evidensbaserede anbefalinger på et enkelt studie fra 1966. Forfatterne refererer desuden til to andre RCT. I den metodologiske kvalitetskontrol blev studierne vurderet med henblik på blinding, randomisering, *intention to treat*-analyse, opfølgning, standardiseret vurdering af målinger og grad af metodebeskrivelse. Det inkluderede studie blev vurderet til minimumskravet af kvalitet for inkludering af studier. Studiets forfattere var ikke tilgængelige for uddybning af data. Deltagerantallet var relativt lille ( $n = 52$ ), og 85% ( $n = 44$ ) gennemførte studiet. Aldersgrænsen var ikke defineret, men 39% blev opgivet at være under tre måneder, og 34% blev opgivet at være 3-6 måneder gamle. Aldersgrupperingen mellem ampicillin- og placebogruppen var ikke helt sammenlignelige. Alle børnene var indlagt under undersøgelsen. Ved forværring af symptomerne blev børnene ekskluderet fra studiet og blev behandlet med intramuskulær penicillin og streptomycin. De inkluderede børn fik behandling i form af ephedrin  $16 \text{ mg} \times 3$ , ampicillin/placebo  $125 \text{ mg} \times 4$  og behandling i fugtet ilttelt i 1-2 dage. Denne behandling er ikke den gængse i dag for børn, der er indlagt [4]. Bivirkningsprofilen var utilstrækkeligt beskrevet, og et af effektmålene måtte opgives pga. upålidelige data.

Sammenfattende er Cochrane-analysens konklusion dannet på et meget lille undersøgelsesgrundlag med få deltagere. Der er kun afprøvet et enkelt antibiotikum og ingen nyere antibiotika er testet. Dette gør, at konklusionen om ikke at anbefale antibiotisk behandling ved bronkiolitis er uden stor styrke af evidens.

### Diskussion

I flere nyere studier er der observeret en øget hyppighed af vedvarende hvæsende vejrtrækning og børneastma efter et sygdomsforløb med svær bronkiolitis [3]. Det er endnu uafklaret, om viral bronkiolitis bidrager til senere udvikling af allergi og astma, eller om der hos børn, som har små og reaktive luftveje eller abnormt immunrespons og i forvejen er disponeret for luftvejs sygdomme, hyppigere udvikles nedre luftvejs-infektion, når de smittes med et luftvejsvirus, end der gør hos øvrige børn [2]. Den inflammatoriske proces ved virusassocieret bronkiolitis er meget kompleks, og trods mange studier findes der stadig uafklarede teorier om associationen mellem bronkiolitis og astma [2, 3].

Interessant er i den forbindelse et dobbeltblindet RCT, der er publiceret efter Cochrane-analysen, hvori man udforsker en hypotese om at bryde forbindelsen mellem RS-virus-bronkiolitis og børneastma via den immunmodulerende effekt af clarithromycin [6]. Artiklen baseres på viden fra nyere studier, som tyder på en terapeutisk effekt af makrolider, uafhængigt af den antibakterielle effekt, i form af antiinflammatorisk aktivitet, idet produktionen af proinflammatoriske mediatorer og cytokiner hæmmes [7]. I studiet undersøges den kliniske effekt og effekten på udvalgte biomarkører efter tre ugers behandling med clarithromycin/placebo af 21 spædbørn under syv måneder med den kliniske diagnose bronkiolitis. Studiet er det første af sin art og viser trods en lille patientgruppe lovende resultater i form af signifikant reduktion af varigheden af indlæggelse (51 timer versus 88 timer;  $p < 0,05$ ), ilttilskud (31 timer versus 72 timer;  $p < 0,05$ ), intravenøs væskeindgift (26 timer versus 56 timer;  $p < 0,05$ ) og  $\beta_2$ -agonist-behandling (fem dage versus syv dage;  $p < 0,05$ ) samt signifikant ændring i biomarkørniveau og signifikant reduktion i antallet af genindlæggelser inden for seks måneder i clarithromycingruppen (8,3% versus 44%;  $p < 0,05$ ). Studiets

**Tabel 1.** Retningslinjer for behandling af bronkiolitis. Retningslinjerne er udarbejdet efter American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis [4] og et seminar fra The Lancet [2], men tilpasset danske forhold. Retningslinjerne inkluderer ikke børn med immundefekt, underliggende respiratorisk sygdom eller signifikant kongenit hjertesygdom.

Anbefales	Anbefales ikke rutinemæssigt	Forebyggelse
Sugning for svælgsekret	Antibakteriel behandling <sup>a</sup>	Bedre håndhygiejne (sprit)
Tilstrækkelig væsketilførsel	Kortikosteroider <sup>b</sup>	Ingen passiv rygning
Ilttilskud ved persisterende saturation under 90% eller stigende $p\text{CO}_2$	Thoraxfysioterapi <sup>c</sup>	Fuld amning i 4 måneder
Nasal <i>continuous positive airway pressure</i> /respirator ved svær sygdom	Beta <sub>2</sub> -agonister (inhalation) kan forsøges ved bronkial hyperreaktivitet	Palivizumab til spædbørn i særlig højrisiko <sup>d</sup>

a) I overensstemmelse med Cochrane-review [5], kun hvis barnet har specifikke indikationer på sekundær bakteriel infektion. b) I overensstemmelse med Cochrane-review [9]. c) I overensstemmelse med Cochrane-review [10]. d) I overensstemmelse med retningslinjerne fra Dansk Pædiatrisk Selskab.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

deltagerantal og metodologiske kvalitet har dog efter publiceringen været kritiseret [8].

De nyeste amerikanske retningslinjer for behandling af bronkiolitis [4] og anbefalinger fra et seminar fra The Lancet [2], som er i overensstemmelse med Cochrane-analysens resultat, to andre nye Cochrane-reviews [9, 10] og anbefalinger fra Praktisk Pædiatri [1] er beskrevet i **Tabel 1**.

I det ene Cochrane-review analyseres effekten af inhalerede kortikosteroider under akut bronkiolitis som forebyggelse mod postbronkiolitisk hvæsen. Der blev ikke fundet effekt af kortikosteroidinhalationer i forebyggelsen af postbronkiolitisk hvæsen, associerede genindlæggelser eller behovet for bronkodilatorer eller steroider [9]. Det var således ikke muligt via den immunmodulerede effekt af kortikosteroider under den akutte fase af bronkiolitis at ændre den inflammatoriske proces, så associationen mellem bronkiolitis og vedvarende hvæsen blev brudt.

I det andet Cochrane-review analyserede man fysioterapi i form af vibrations- og perkussionsteknikker i behandlingen af akut bronkiolitis hos spædbørn på 0-24 måneder. Der blev ikke fundet effekt i form af reduceret klinisk score af sværhedsgrad af sygdom eller indlæggelsesvarighed [10].

### Konklusion

Med den foreliggende viden anbefales det fortsat, at bronkiolitis ikke rutinemæssigt behandles med antibiotika, medmindre der er komplikationer i form af sekundær bakteriel infektion. Børn, som har behov for intensiv terapi, har oftere

bakteriel superinfektion, og hos dem kan behandling med antibiotika være indiceret. Fremtidige perspektiver i behandlingen af bronkiolitis kan være via den immunmodulerende effekt af makrolider. Flere studier af dette er dog påkrævet, før de nuværende anbefalinger kan ændres.

Korrespondance: *Birthe Høgh*, Børneafdelingen, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: Birthe.Hoegh@hvh.regionh.dk

Antaget: 17. september 2007  
Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

- Schiøtz PO. Luftvejenes sygdomme. I: Schiøtz PO, Skovby F. Praktisk Pædiatri 2. udgave. København: Munksgaard, 2006:239-40.
- Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. Lancet 2006;368:312-22.
- Singh AM, Moore PE, Gern JE et al. Bronchiolitis to asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:108-19.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006;118:1774-93.
- Spurling GKP, Fonseka K, Doust J et al. Antibiotics for bronchiolitis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3: Art No CD005189. DOI:10.1002/14651858.CD005189.pub2.
- Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis. Eur Respir J 2007;29:91-7.
- Ianaro A, Ialenti A, Maffia P et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. J Pharmacol Exp Ther 2000;292:156-63.
- Korppi M. Macrolides and bronchiolitis in infants. Eur Respir J 2007;29:1283-4; author reply 1284-5.
- Blom D, Ermers M, Bont L et al. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art No:CD004881. DOI:10.1002/14651858.CD004881.pub2.
- Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art No:CD004873. DOI:10.1002/14651858.CD004873.pub3.

## Aortahomografteroperationer ved svær endokarditis

Reservelæge Signe Foghsgaard, overlæge Niels Eske Bruun & overlæge Henrik Kåre Kjærgård

Gentofte Hospital, Thoraxkirurgisk Afdeling R og Kardiologisk Afdeling P

### Resume

**Introduktion:** Svær endokarditis af den native aortaklap eller af en aortaklapprotese med destruktion af klappen, paravalvulær abscesdannelse og/eller fisteldannelse forårsaget af virulente bakterier er en livstruende tilstand med en mortalitet nær 100% uden operation. Formålet med denne undersøgelse er at evaluere resultaterne af homografteroperationer i kombination med antibiotika ved behandling af svær endokarditis.

**Patienter og metode:** Fireogtyve patienter, 16 med aortaproteese-endokarditis og otte med svær endokarditis af den native

klap blev opereret på et dansk universitetshospital i perioden 1997-2006. Stafylokokker var de hyppigste patogene bakterier fulgt af streptokokker. Behandling med intravenøs antibiotika blev påbegyndt inden operationen og fortsat i 4-6 uger. Patienterne blev fulgt i 1/2-10 år efter operationen (gennemsnitligt i fem år).

**Resultater:** Tre patienter med proteseendokarditis døde i det første døgn efter operationen af hjertesvigt. To af patienterne fik tillige indsyet en mitralklapprotese. Yderligere fem patienter døde 1-7 år efter operationen af ikkekardiale årsager. I opfølgingsperioden var der kun en patient, en intravenøs stofmisbruger, der fik recidiv af endokarditis efter fire år.

**Konklusion:** En aortahomografi i kombination med intravenøs antibiotika er en glimrende behandling af svær endokarditis i aortaklappen eller en aortaklapprotese.