

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Der forekom komplikationer i samme grad som i andre materialer, bortset fra en operationskrævende blødningsrate på 6,9% samt en forlænget heling af bencikatricen hos 25% af patienterne, hvilket er uacceptabelt. Som konsekvens heraf er der blevet ændret i afdelingens procedure, hvilket blandt andet har reduceret reoperationsfrekvensen for blødning til 3% for tiden.

Langtidsoverlevelsen for hele materialet var i observationsperioden 93% (3-63 mdr., median 26 mdr.). I forhold til hos baggrundsbeholdningen syntes der at være en forbedret langtidsoverlevelse for de CABG-opererede patienter. Der var betydende forskel i langtidsoverlevelsen mellem førstegangsopererede CABG-patienter og reopererede patienter, samt mellem patienter med EF >50% og EF <30%.

Vi estimerede ud fra spørgeskemaundersøgelsen, at der efter godt to års median observationstid var op til 20% angina pectoris-recidiv. Kun 2% fortrød deres bypassoperation.

CABG udført i perioden 1995-2000 på OUH har levet op til international standard.

Korrespondance: Henrik Ømark Petersen, Prinsesse Mariæ Alle 24, DK-5000 Odense C. E-mail: omark@dadlnet.dk

Antaget: 18. februar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Edmunds LH, ed. Cardiac surgery in the adult. By? McGraw-Hill, 2003.
- Halkier E, Egeblad K, Fritz-Hansen P et al. Kirurgisk behandling af koronarsklerose. Ugeskr Læger 1975;2131-5.
- Olsen PS, Thiis JJ, Stentoft P et al. Koronar bypass-kirurgi på Rigshospitalet 1993-1995. Ugeskr Læger 1997;159:752-6.
- Geissler B, Aggestrup S. Kvalitativ evaluering af smertelindring og funktionsforbedring efter koronar bypassoperation: en spørgeskemaundersøgelse med 527 patienter. Ugeskr Læger 2002;164:1506-10.
- Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular Survey Methods, Monograph Series No. 56. Geneva: World Health Organization, 1968.
- Parsonnet V, Dean D, Bernstein A. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. Circulation 1989;79:1-3-1-12.
- Andreasen JJ, Mortensen PE, Andersen LI et al. Emergency coronary artery bypass surgery after failed percutaneous transluminal coronary angioplasty. Scand Cardiovasc J 2000;34:242-6.
- Olsen PS, Kassis E, Niebuhr-Jorgensen U. Koronar bypasskirurgi hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel. Ugeskr Læger 1991;153:3316-8.
- Olsen PS, Faraz M, Jakobsen S, Steinbrüchel D. Hjertekirurgi på 80-årige. Ugeskr Læger 2003;165:2487-90.
- Brandrup-Wognsen G, Haglid M, Karlsson T et al. Mortality during the two years after coronary artery bypass grafting in relation to perioperative factors and urgency of operation. Eur J Cardiothorac Surg 1995;9:685-91.
- Bouchart F, Tabley A, Litzler PY et al. Myocardial revascularization in patients with severe ischemic left ventricular dysfunction. Long term follow-up in 141 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:1157-62.
- Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999;354:708-15.
- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. A comparison of coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction (DANAMI 2). N Engl J Med 2003;349:733-42.
- Nashef SA, Roques F, Michel P et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EUROSCORE). Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:9-13.
- Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G et al. Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:144-54.
- Kim J, Hammar N, Jakobsson K et al. Obesity and the risk of early and late mortality after coronary artery bypass graft surgery. Am Heart J 2003;146:555-60.
- Frost L, Mølgaard H, Christiansen EH et al. Atriefibrillation efter koronar bypasskirurgi. Ugeskr Læger 1996;158:3919-23.
- Bjerno T, Arendrup HC, Alstrup P. Mediastinalinfektion efter åben hjertekirurgi. Ugeskr Læger 1990;152:3699-702.

Dobbeltblind randomiseret undersøgelse af virkningen af Bidro på høfeber hos børn

Afdelingslæge Anne Helene Andersen, overlæge Sven Mortensen, klinisk assistent Lone Agertoft & professor Søren Pedersen

Kolding Sygehus, Pædiatrisk Forskningscenter, og Odense Universitetshospital, Børneafdelingen

Resume

Introduktion: Narturproduktet Bidro anvendes i stort omfang til forebyggelse af allergisymptomer hos børn og voksne, og talrige patienter hævder at have stor klinisk effekt af produktet. Undersøgelsen havde til formål at vurdere, om indtagelsen af Bidro igennem nogle måneder ville kunne mindske udviklingen af allergisymptomer fra næse og øjne hos børn med pollenallergi.

Materiale og metoder: Firs børn i alderen 5-16 år med høfeber-symptomer og allergi over for birk, græs eller bynke i en dobbelt-

blindet, randomiseret parallelgruppeundersøgelse. Behandlingen med Bidro påbegyndtes 3-6 måneder inden pollensæsonen og fortsatte gennem hele den relevante pollensæson. Den primære effektvariabel var forekomst af symptomer på rinokonjunktivitis i den relevante pollensæson. Sekundære effektvariable var eventuelle symptomers sværhedsgrad i de to behandlingsgrupper bedømt ved symptomscore, visuel analogskala (VAS) og behov for supplerende medikamentel behandling.

Resultater: I alt gennemførte 64 børn undersøgelsen (34 fik Bidro og 30 fik placebo). Alle patienter i de to grupper fik høfeber-symptomer. Sværhedsgraden af høfeber var ens i de to grupper (VAS = 1,6 i placebo- og 1,4 i Bidrogruppen; daglig gennemsnitlige symptomscore = 0,41 (placebo) og 0,45 (Bidro)). Behovet for supplerende medikamentel høfeberbehandling var også ens i de to grupper.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Konklusion: Behandling med Bidro har ingen forebyggende effekt på udviklingen af høfebersymptomer i pollensæsonen, og behandlingen modificerer ikke sværhedsgraden af symptomerne.

Høfeber forekommer med en hyppighed på 5-10% hos børn [1, 2]. De allergiske børn lider ikke kun af ubehagelige rinitis- og konjunktivitisymptomer, men er også mere udsatte for følgesygdomme såsom bihulebetændelse og otitis media. Behandlingen af høfeber består i dag hovedsagelig af lokal og/eller peroral behandling med antihistamin og/eller lokalbehandling med glukokortikosteroid. Disse præparater er alle fundet effektive i placebokontrollerede undersøgelser [3-6]. Igennem de senere år har brugen af alternative præparater vundet stor udbredelse i behandlingen af høfeber, selv om den kliniske virkning ikke er dokumenteret i kontrollerede undersøgelser. Naturproduktet Bidro (et bidronningefødeprodukt) er et eksempel på en sådan alternativ behandling, som anvendes i vidtgående omfang til forebyggelse af allergisymptomer hos børn og voksne.

Bidronningeføde (også kaldet Dronningegele eller Royal Jelly) består af det sekret, der udskilles fra arbejderbiens submandibulære og hypofaryngeale kirtler og udgør bilarvens eneste føde de første tre levedage. Ændring af føden resulterer i, at larverne udvikles til arbejderbi eller droner, mens den larve, der fortsat mades med bidronningeføde, bliver til en dronning. I sin naturlige form er bidronningeføde et cremet, gulhvidt, syrligt sekret med en lidt stikkende lugt og smag. Det indeholder proteiner, frie aminosyrer, sukker, vitaminer, mineraler og vand. Selv om bidronningeføde er kemisk upræcist defineret og ikke standardiseret, bruges det i diverse alternative præparater. Råstoffet importeres fra Kina.

Mange patienter angiver at have haft en fortræffelig klinisk effekt på allergisymptomer efter indtagelse af Bidro. Produktet anbefales af og til af kolleger i radio og tv's spørgeprogrammer og af alternative behandlere i diverse brevkasser. Det er derfor fundet relevant at vurdere effekten af Bidro på patienter i et allergi-ambulatorium.

Formålet med dette kontrollerede studie var at undersøge, om indtagelse af naturproduktet Bidro igennem nogle måneder kunne hindre/mindske udviklingen af allergisymptomer fra næse og øjne hos børn med dokumenteret rinokonjunktivitis forårsaget af allergi over for birke-, græs- eller bynkepollen.

Materiale og metoder

Undersøgelsen inkluderede 80 børn i alderen 5-16 år med en klinisk verificeret høfeberdiagnose på baggrund af birkegræs- eller bynkepollenallergi med en sygdomsvarighed på mindst et år. Overfølsomhed over for et af de tre allergener var påvist ved en positiv hudpriktest (>3 mm) eller *radioallergisorbent test* (RAST).

Patienter blev ikke inkluderet i undersøgelsen, hvis de

havde et kronisk behov for antihistamin, cromoglycat eller nasal steroid, havde været i immunterapi inden for de seneste to år eller havde nasale abnormiteter med forskydning af næseskillevæggen, polypper, atrofisk rinitis, kronisk infektios bihulebetændelse eller var i systemisk steroidbehandling.

Undersøgelsen var en randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret parallelgruppeundersøgelse, hvor børnene påbegyndte behandling tre til seks måneder før den pollensæson, hvor de normalt fik symptomer. Bidro blev givet som kapsler i styrken 150 mg, en kapsel morgen og en aften. Placebokapsler med samme udseende som de aktive blev givet morgen og aften til sammenligning. Behandlingerne blev fordelt i henhold til et computerudarbejdet randomiserings-skema i balancerede blokke, stratificeret i forhold til alder (yngre eller ældre end 11 år).

Den primære effektvariabel var forekomst af symptomer på rinokonjunktivitis i den relevante pollensæson. Sekundær effektvariabel var eventuelle symptomers sværhedsgrad i de to behandlingsgrupper, bedømt ved symptomscore og behov for anden medicinsk behandling.

Symptomer på løbenæse, tilstoppet næse, nysen eller øjengener blev scoret efter sværhedsgrad på en skala på 0-3 daglig, og nedskrevet i dagbog: 0 = ingen symptomer, 1 = milde symptomer - til stede, men ikke besværlige, 2 = moderate symptomer - ofte besværlige, men ikke tilstrækkelige til at influere på den daglige aktivitet eller nattesøvn, 3 = alvorlige symptomer - tilstrækkelig besværlig til at influere på den sædvanlige daglige aktivitet eller nattesøvn.

I pollensæsonen blev der på grundlag af patienternes eventuelle symptomer ordineret anden rinokonjunktivitisbehandling efter aftale med den behandlende læge. Behandlingen var graderet efter sværhedsgrad af symptomerne. Primærbehandling var lokalbehandling med antihistamin næse- eller øjendråber. Hvis man med lokalbehandlingen ikke kunne kontrollere symptomerne, blev der ordineret peroral antihistamin, og hvis der ikke var tilstrækkelig virkning af dette, blev der ordineret nasal steroid. I pollensæsonen blev forbrugt af supplerende medicin registreret hver aften samtidig med symptomregistreringen.

Ved det afsluttende besøg blev børnene og forældrene bedt om at vurdere virkningen af forsøgsmedicinen på øjen/næsesymptomerne i indeværende sæson sammenlignet med i forrige sæson ved brug af en skala på 0-4. (0 = symptomerne forværret i forhold til sidste år, 1 = symptomerne uændrede i forhold til sidste år, 2 = let bedring i forhold til sidste år, 3 = god kontrol med symptomerne i forhold til sidste år, 4 = total kontrol over symptomerne).

Alle patienter blev undersøgt på klinikken med to måneders interval og umiddelbart inden pollensæsonen. Klinikbesøgene foregik primært for at kontrollere kompliance, rekapitulere formålet med undersøgelsen, gennemgå dagbøgerne, diskutere symptomerne og eventuelt ordinere supplerende

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

medicin, selv om dette i reglen blev ordnet pr. telefon løbende gennem pollensæsonen.

Komplians blev udregnet ved hvert besøg. Til dette formål blev der anvendt følgende brøk:

$$\frac{\text{Tagne antal kapsler} \times 100\%}{\text{Ordinerede antal kapsler}}$$

De børn, der var allergiske over for mere end et allergen, deltog i undersøgelsen gennem flere af pollensæsonerne. På grundlag af pollentallene i det pågældende år valgtes dagbogsregistreringerne fra følgende uger til analyse: uge 16-20: birkepollenallergikere (maks./gennemsnitlig pollental = 416/40 pr. m³ luft), uge 20-32: græspollenallergikere (maks./gennemsnitlig pollental = 101/17 pr. m³ luft), uge 29-34: bynkepollenallergikere (maks./gennemsnitlig pollental = 40/7 pr. m³ luft), vel vidende, at sæsonerne overlappede hinanden.

Pollentallene i de tre sæsoner var sammenlignelige med gennemsnitsværdierne fra Danmarks Meteorologiske Institut (DMI) i perioden 1984-2001.

Undersøgelsen blev udført i overensstemmelse med Helsinki-deklaration II. Den var godkendt af Etisk Komite for Vejle og Fyns Amter og Sundhedsstyrelsen og udført i henhold til Registertilsynets regler. Forældre og patienter blev givet skriftlig og mundtlig information om undersøgelsen.

Statistik

Sammenligning af de to behandlingsgrupper blev foretaget ved hjælp af stratificeret Wilcoxon-Mann-Whitney-ranksumtest. $p < 0,05$ blev betragtet som statistisk signifikant. Før studiet blev det beregnet, at med en standarddeviation på 0,7 ville 25 fuldførende patienter i hver behandlingsgruppe give en 80% sandsynlighed ($\alpha = 0,05$ tosidet) for at opdage en forskel på 0,6 for de individuelle nasale symptomer, hvilket ud fra tidligere undersøgelser blev anset for at være en klinisk betydende forskel [5, 6].

Alle behandlinger blev påbegyndt i december måned. Derfor havde patienter med birkepollenallergi kun været i behandling i ca. fire måneder, og patienter med allergi over for græspollen eller bynke havde været i behandling i henholdsvis 5-7 måneder inden den relevante høfebersæson. I analyserne indgik der data fra to pollenperioder hos 28 børn og en pollenperiode hos seks børn i Bidrogruppen. I alt 22 børn i placebogruppen bidrog med data fra to pollenperioder, og otte børn bidrog med data fra kun en periode. Efterfølgende blev de statistiske analyser gentaget udelukkende med data fra græspollenperioden for de 32 Bidro og 29 placebopatienter, der havde græspollenallergi. Da resultaterne og konklusionerne var de samme i denne analyse, præsenteres derfor data analyseret i henhold til protokollen.

Resultater

I undersøgelsen inkluderedes 80 børn i alderen 5-16 år (gen-

nemsnitlig 11,9 år). I alt 64 børn gennemførte (34 fik Bidro og 30 fik placebo). Det drejede sig om 20 piger og 44 drenge (Tabel 1). Ti drenge og seks piger udgik af undersøgelsen: fire fordi de ikke gad mere (to fik placebo, og to fik Bidro), seks fordi de ikke kunne eller ville synke kapslerne (to fik placebo, og fire fik Bidro), tre blev taget ud på grund af manglende complians (to fik placebo, og en fik Bidro), to i Bidrogruppen på grund af forværring i atopisk dermatitis, og en opførte på grund af moderens mistanke om placebo (placebo). De ikkegennemførende patienter var sammenlignelige med de patienter, der gennemførte behandlingen (Tabel 1).

Medicinkomplians i placebogruppen var på 92,3% (71-100%) og på 92,0% (75-107%) i Bidrogruppen. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed inden de tre pollensæsoner var 126 dage for birk, 168 dage for græs og 199 dage for bynke. Den gennemsnitlige symptomscore i Bidro- og placebo grupperne samt forskellen i symptomscore mellem placebo- og Bidrogruppen var uafhængig af behandlingens længde inden pollensæsonen.

Primær effektvariabel

Alle patienter i begge grupper fik høfebersymptomer i større eller mindre grad. Behandling med Bidro reducerede således

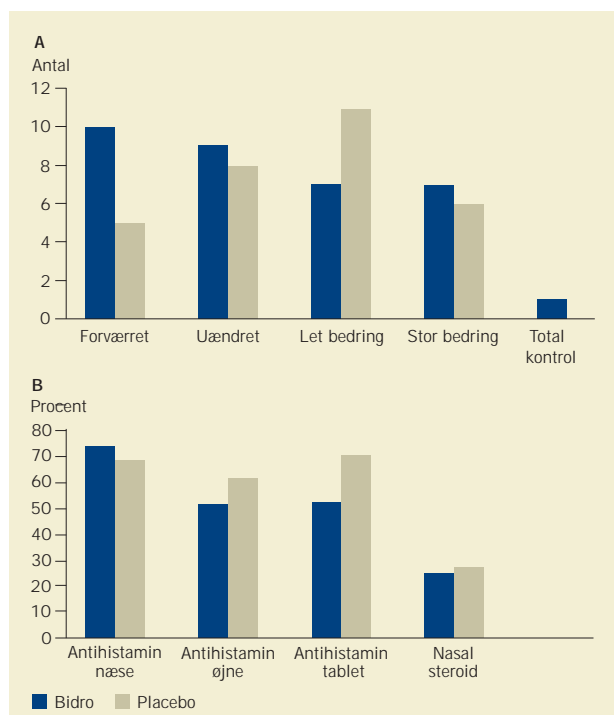
Tabel 1. Patientkarakteristika for de 80 patienter, der blev inkluderet i undersøgelsen. Værdierne er middel (procent eller spændvidde). Alle behandlinger påbegyndtes i december måned. Derfor havde patienter med birkepollenallergi kun været i behandling i 3-4 måneder, og patienter med allergi over for græspollen eller bynke havde været i behandling i henholdsvis 5-7 måneder og inden den relevante høfebersæson.

	Bidro	Placebo	Mistede
Dreng/pige, n	22/12	22/8	10/6
Alder, år	12,1 (5-16)	11,8 (6-16)	11,9 (6-16)
Birk, n	14 (41%)	14 (47%)	6 (38%)
Græs, n	32 (94%)	29 (97%)	14 (88%)
Bynke, n	16 (47%)	9 (30%)	1 (6%)
Høfeber, år	6,7 (1-16)	6,8 (2-12)	5,3 (1-13)
Astma, n	29 (85%)	25 (83%)	12 (75%)
Vægt, kg	44,7 (19-98)	44,3 (23-72)	48,6 (20-80)
Højde, cm	150,2 (119-181)	152,6 (122-188)	152,2 (123-177)

Tabel 2. Gennemsnitlig (\pm standardafvigelse) daglig symptomscore (0-3) i dagtimerne over en 4-ugers periode.

	Bidro	Placebo
Tilstoppet næse	1,02 \pm 0,52	0,99 \pm 0,48
Nysen	0,92 \pm 0,47	0,83 \pm 0,50
Løbenæse	0,88 \pm 0,42	1,01 \pm 0,54
Kombinerede symptomer	2,82 \pm 1,06	2,83 \pm 1,12
Øjengener	0,73 \pm 0,52	0,85 \pm 0,58

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. A. Fordelingen af besvarelserne om symptomernes sværhedsgrad i forhold til tidligere år. B. Fordelingen af patienter, der havde behov for supplerende medicin i to grupper børn med rinokonjunktivitis behandlet med placebo (30) eller Bidro (34). Der er ingen statistisk signifikante forskelle mellem de to grupper.

ikke forekomsten af høfebersymptomer hos de børn, der deltog i undersøgelsen (ingen helbredelse).

Sekundære effektvariable

Fordelingen af besvarelserne om symptomernes sværhedsgrad i forhold til tidligere år og fordelingen af patienter, der havde behov for supplerende medicin ses i **Figur 1**. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem placebo- og Bidrogrupperne ($p = 0,45$). Symptomernes sværhedsgrad var ligeledes ens i de to behandlingsgrupper (**Tabel 2**).

Bivirkninger

Fire patienter i hver gruppe fik forværring i deres atopiske dermatitis (to i Bidrogruppen ophørte med behandlingen). Der var 15 tilfælde af luftvejsinfektioner i placebogruppen og otte i Bidrogruppen ($p = 0,35$ Fishers eksakte test).

Konklusion

I undersøgelsen blev der ikke fundet tegn på, at Bidro har en klinisk betydende effekt på trods af den lange behandlingsperiode. De inkluderede børn fik alle symptomer på høfeber og havde trods brug af supplerende rinitisbehandling en symptomscore, som ville kunne forbedres af en effektiv behandling. Undersøgelsens resultat kunne derfor heller ikke forklares ved, at de inkluderede patienter ikke var velegnede til påvisning af en mulig effekt. Det er derfor ikke særlig sand-

synligt, at Bidrobehandling har nogen forebyggende eller helbredende effekt på udviklingen af høfebersymptomer i pollenæsonen hos børn med pollenallergi. Anvendes bedring af sekundære effektparametre, såsom symptomsværhedsgrad eller medicinforbrug, er sandsynligheden for en positiv effekt af Bidro om muligt endnu mindre. For disse parametre var der tværtimod en tendens til, at patienter, som fik Bidrobehandling, klarede sig lidt dårligere end patienter, som fik placebo. Det vides ikke, om dette skyldes, at Bidro indeholder små mængder pollenallergener, som eventuelt kunne medføre en forværring af symptomerne hos patienter med pollenallergi. Der er i udlandet beskrevet flere tilfælde med stærke anafylaksireaktioner og astmaeksacerbationer ved indtagelse af Bidro [7, 8]. Den øgede mængde infektioner i Bidrogruppen kan dog næppe tilskrives forekomst af små mængder pollenallergener i ekstraktet, og dermed betragtes dette fund som en tilfældighed.

Det skal anføres, at Bidro hævdes at have mange andre gavnlige effekter end forebyggelse af allergisymptomer og infektioner, såsom øget præstationsevne samt hjælp mod menstruationssmerter og klimakteriebesvær. Det var ikke formålet med vores studie at undersøge Bidros effekt på disse områder, men familiernes rapportering af 23 øvre luftvejsinfektioner i Bidro gruppen, og 15 i placebogruppen tyder ikke på nogen infektionsforebyggende effekt.

Korrespondance: Lone Agertoft, Pædiatrisk Forskningscenter, Kolding Sygehus, DK-6000 Kolding. E-mail: lone_agertoft@dadlnet.dk

Antaget: 7. januar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Forfatterne ønsker at takke importøren af Bidro, Lis Petersen, for levering af Bidro og placebokapsler og for hendes åbenhed og store samarbejdsvillighed i forbindelse med udførelsen af studiet.

Kilde til pollendata: Astma-Allergi Forbundet og Danmarks Meteorologiske Institut.

Litteratur

1. Varner AE. The increase in allergic respiratory diseases: survival of the fittest? *Chest* 2002;121:1308-16.
2. Berger WE. Allergic rhinitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:498-505.
3. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;5:479-84.
4. Trangsrud AJ, Whitaker AL, Small RE. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis. *Pharmacotherapy* 2002;22:1458-67.
5. Wolthers O, Jørgensen BA, Pedersen S. A double-blind, placebo-controlled study of the effect of intranasal budesonide in the treatment of children with seasonal rhinitis. *Acta Paediatr* 1992;81:902-6.
6. Agertoft L, Wolthers O, Fuglsang G et al. Nasal powder administration of budesonide for seasonal rhinitis in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:152-6.
7. Thien FC et al. Asthma and anaphylaxis induced by royal jelly. *Clin Exp Allergy* 1996;26:216-22.
8. Wihl JÅ. Asthma och anafylaxi av drottninggele. *Medicinskt Forum* 1997;8:49.