

- Rossau CD, Mortensen PB. Risk factors for suicide in patients with schizophrenia: nested case-control study. *Br J Psychiatry* 1997;171:355-9.
- Sundhedsstyrelsen. Forslag til national handlingsplan for forebyggelse af selvmord og selvmordsforsøg i Danmark. 1. ed. København: Sundhedsstyrelsen, 1998.
10. Socialministeriet, Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Regeringens statusrapport vedrørende tilbud denne til sindslidende 2000. København: Statens Information, 2002.
- Appleby L, Dennehy JA, Thomas CS et al. Aftercare and clinical characteristics of people with mental illness who commit suicide: a case-control study. *Lancet* 1999;353:1397-400.
- Copas JB, Robin A. Suicide in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 1982;141:503-11.
- Roy A. Suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1982;141:171-7.

Morbiditet og mortalitet hos personer med mannosebindende lektinmangel

Østerbroundersøgelsen

Læge Morten Dahl, overlæge Anne Tybjerg-Hansen, speciallæge Peter Schnohr & overlæge Børge G. Nordestgaard

Amtssygehuset i Herlev, Klinisk Biokemisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling, og H:S Bispebjerg Hospital, Østerbroundersøgelsen

Resumé

Introduktion: Reduceret plasmaniveau af mannosebindende lektin (MBL) kan måske forøge risikoen for infektioner, andre almindelige sygdomme og død. I dette studie har vi undersøgt, om MBL-mangel er relateret til øget risiko for infektion, andre almindelige sygdomme og død under henholdsvis 24 års, 24 års og otte års opfølgning.

Materiale og metoder: Vi genotyped 9.245 personer fra den voksne danske befolkning for tre MBL-mangel-alleler *B*, *C* og *D* i modsætning til ikkebærer-allelet *A*.

Resultater: Hospitaliseringsrate pr. 10.000 personår var 658 hos personer med MBL-mangel (log-rank: $p = 0,53$), 631 hos heterozygote personer ($p = 0,39$) og 644 hos ikkebærere. Dødelighed pr. 10.000 personår var 274 hos personer med MBL-mangel ($p = 0,12$), 244 hos heterozygote personer ($p = 0,44$) og 235 hos ikkebærere. Efter at have inddelt hospitaliseringer og dødsårsager i specifikke sygdomsgrupper var der ikke konsistent forskel i hospitaliserings- eller mortalitetsrater for infektion eller andre alvorlige, hyppigt forekommende sygdomme.

Diskussion: I dette store studie af en etnisk homogen, kaukaside befolkning er der ikke nogen evidens for signifikant forskel i antal af infektionssygdomme eller dødsfald hos personer med MBL-mangel og ikkebærere. Vores resultater tyder således på, at mangel på MBL ikke udgør en stor risikofaktor for sygdom eller død hos den voksne kaukaside befolkning.

svar, der udgør den første barriere imod infektion. Mannosebindende lektin (MBL) er et akut faseprotein, som spiller en central rolle i dette system. MBL kan binde sig til en lang række af bakterier og vira og derved potentielt dræbe dem ved at aktivere komplementsystemet [3-5]. Omkring 5% af den kaukaside befolkning har en arvelig mangel på MBL og dermed et reduceret plasmaniveau af MBL-vildtype-protein [5-7]. Denne mangel kan måske svække den normale medfødte immunfunktion og forøge risikoen for infektion [8]. Da MBL måske spiller en vigtig rolle i andre alvorlige sygdomme, såsom åreforkalkning [9, 10], obstruktiv lungesygdom [11, 12] og kræft [13, 14], kunne MBL-mangel også påvirke risikoen for disse sygdomme og dermed dødeligheden.

MBL-mangel er relateret til homozygositet for et af tre følgende alleler i MBL-genet: *B*, *C* og *D* [5-7]. Disse mutante alleler betegnes også *O*-alleler i modsætning til det normale ikkebærerallel *A*. På grund af den store forekomst af MBL-mangel hos den voksne kaukaside befolkning kan denne tilstand derfor potentielt have en stor indflydelse på folkesundheden. Betydningen af MBL-mangel hos den voksne almindelige befolkning er dog stadig relativt ukendt.

Vi testede den hypotese, at personer med MBL-mangel eller heterozygote personer har en større sygelighed eller mortalitet på grund af infektioner eller andre alvorlige hyppigt forekommende sygdomme i den almindelige danske befolkning end ikkebærere har.

Materiale og metoder

Vi undersøgte en tværsnitstikprøve af den almindelige danske befolkning i alderen 20 år og opefter fra den tredje Østerbroundersøgelse [15]. I alt 99% af deltagerne var af kaukaside afstamning. Alle deltagere gav informeret samtykke. Studiet er godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Københavns og Frederiksberg Kommuner.

Infektionssygdomme er globalt årsag til megen sygelighed og mange dødsfald [1, 2]. Det er menneskets innate immunfor-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Baseret på WHO's International Classification of Diseases (ICD) 8 og ICD10 blev udskrivningsdiagnoser udtrukket fra Landspatientregistret (data fra den 1. maj 1976 til den 31. december 2000 var tilgængelige); mortalitetsdata blev udtrukket fra Dødsårsagsregistret (data fra den 1. april 1992 til den 31. december 1999 var tilgængelige for specifikke dødsårsager, mens data udelukkende for dødsfald var tilgængelige indtil den 31. december 2001). Af de 1.726 dødsfald registreret i perioden 1991-2001 i Dødsårsagsregistret var 1.065 (62%) ikke registreret med nogen specifik dødsårsag. Alle diagnoser blev inddelt efter Global Burden of Disease-klassifikationssystemet [1, 2, 16].

Vi identificerede *B* (Gly54Asp)-, *C* (Gly57Glu)- og *D* (Arg52Cys)-allelerne i MBL-genet ved hjælp af polymerasekædereaktion og efterfølgende restriktionsenzymkæring [17].

Da *B*-, *C*-, og *D*-allelerne reducerer plasma-MBL omtrent ligeligt hos voksne danskere, analyserede vi de tre alleler kombineret som *O*-alleler versus ikkebærer *A*-allelet. Vi undersøgte dog også heterozygote, *compound* heterozygote og homozygote for hver af *B*-, *C*- og *D*-allelerne separat versus *A*-allelet [17]. Cox-regressions-analyse-modellen inkluderede genotype, køn, alder (deciler), rygevaner (nuværende ryger, eksryger, aldrigryger), systolisk blodtryk (deciler), alkoholforbrug (intet forbrug og deciler), plasmakolesterol (deciler), *body mass index* (BMI) (deciler) og fysisk aktivitet (<2 timers let aktivitet, 2-4 timers let aktivitet, >4 timers let aktivitet, 2-4 timers tung aktivitet eller >4 timers tung aktivitet ugentlig).

Resultater

MBL-genotype-hyppigheder i denne danske befolkningsstikprøve var 58% for *A/A*-genotypen, 37% for *A/O*-genotypen og

5% for *O/O*-genotypen. Hyppigheder for *B*-, *C*- og *D*-allelerne var henholdsvis 0,145, 0,017 og 0,076. Personer med MBL-mangel (*O/O*-genotype), heterozygote personer (*A/O*-genotype) og ikkebærere (*A/A*-genotype) adskilte sig ikke fra hinanden med hensyn til køn, alder, rygevaner eller andre basale karakteristika [17].

Morbiditet

Hospitaliseringsraten pr. 10.000 personår var 658 hos personer med MBL-mangel (log-rank: $p = 0,53$), 631 hos heterozygote personer ($p = 0,39$) og 644 hos ikkebærere (Tabel 1). Efter korrektion for potentielle konfoundere var relativ risiko for hospitalsindlæggelse hos personer med MBL-mangel eller heterozygote personer versus ikkebærere ikke signifikant forskellig fra 1,0.

Da vi inddelte indlæggelsesdiagnoser i specifikke sygdomsgrupper [1], fandt vi, at incidensen af kardiovaskulære sygdomme pr. 10.000 personår var 162 hos personer med MBL-mangel ($p = 0,02$), 132 hos heterozygote personer ($p = 0,38$) og 136 hos ikkebærere (Tabel 1). Efter korrektion for potentielle konfoundere var den relative risiko for kardiovaskulære sygdomme hos personer med MBL-mangel og heterozygote personer sammenlignet med ikkebærere henholdsvis 1,2 (95% konfidensinterval: 1,0-1,4) og 0,95 (0,87-1,0); disse fund kunne dog ikke bekræftes i to store casekontrolstudier [17]. Der var ikke forskel imellem de tre MBL-genotyper i incidens af hospitalisering for infektioner eller andre alvorlige hyppigt forekommende sygdomme. På baggrund af yderligere inddeling af indlæggelsesdiagnoser fandt vi tendenser imod lavere incidens af cystitis og forøget incidens af kronisk obstruktiv lungesygdom, iskæmisk hjertesygdom, iskæmisk cerebrovasku-

Tabel 1. Hospitaliseringer ifølge mannosebindende lektin (MBL)-genotype under 24 års opfølgning.

	Ikkebærere		Heterozygote			Personer med MBL-mangel		
	incidens n/10.000 personår	RR ^a	incidens n/10.000 personår	p-værdi ^b	RR ^a (95% CI)	incidens n/10.000 personår	p-værdi ^b	RR ^a (95% CI)
Alle hospitaliseringer	644	1,0	631	0,39	0,98 (0,93-1,0)	658	0,53	1,1 (0,96-1,2)
Infektioner og parasitære sygdomme	55	1,0	57	0,58	1,1 (0,93-1,2)	50	0,48	0,91 (0,69-1,2)
Respiratoriske infektioner	42	1,0	37	0,09	0,88 (0,76-1,0)	40	0,75	0,96 (0,71-1,3)
Respiratoriske sygdomme	51	1,0	49	0,53	0,99 (0,87-1,1)	61	0,13	1,2 (0,97-1,6)
Kardiovaskulære sygdomme	136	1,0	132	0,38	0,95 (0,87-1,0)	162	0,02	1,2 (1,0-1,4)
Maligne neoplasmer	61	1,0	62	0,77	1,0 (0,90-1,1)	65	0,64	1,0 (0,81-1,3)
Mave-tarm-sygdomme	118	1,0	112	0,20	0,95 (0,87-1,0)	135	0,10	1,2 (0,98-1,4)
Muskuloskeletale sygdomme	140	1,0	135	0,28	0,96 (0,89-1,0)	140	0,96	1,0 (0,88-1,2)
Neuropsykiatriske sygdomme	57	1,0	57	0,85	0,97 (0,89-1,1)	53	0,61	0,93 (0,71-1,2)

a) Relative risici (RR) blev korrigeret for køn, alder, rygevaner, systolisk blodtryk, alkoholforbrug, kolesteroltal, *body mass index* (BMI) og fysisk inaktivitet.

b) Log-rank test.

95% konfidensinterval (CI).

Infektioner og parasitære sygdomme = #001-136, 320, 323, 612-614, 620, 622, A00-B99, G00, G03-G04, N70-N73.

Respiratoriske infektioner = #460-486, 381-382, J00-J06, J10-J18, J20-J22, H65-H66.

Respiratoriske sygdomme = #490-519, J30-J98.

Kardiovaskulære sygdomme = #390-458, I00-I99.

Maligne neoplasmer = #140-209, C00- C97.

Mave-tarm-sygdomme = #530-577, K20-K92.

Muskuloskeletale sygdomme = #710-738, M00-M99.

Neuropsykiatriske sygdomme = #290-315, 321-322, 324-358, F01-F99, G06-G98.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

lær sygdom og abort hos personer med MBL-mangel end hos ikkebærere (**Tabel 2**); der var dog ingen signifikante forskelle.

Mortalitet

Dødelighed pr. 10.000 personår var 274 hos personer med MBL-mangel (log-rank: $p = 0,12$), 244 hos heterozygote personer ($p = 0,44$) og 235 hos ikkebærere. Efter at vi havde korrigeret for potentielle konfoundere, var relativ risiko for død hos personer med MBL-mangel eller heterozygote personer versus ikkebærere ikke signifikant forskellig fra 1,0. Efter inddeling af dødsårsager i specifikke sygdomsgrupper [2] fandt vi, at mortalitet af kardiovaskulære sygdomme pr. 10.000 personår var 49 hos personer med MBL-mangel ($p = 0,44$) og 31 hos heterozygote personer ($p = 0,04$) sammenlignet med 41 hos ikkebærere.

Efter at vi korrigerede for potentielle konfoundere var den relative risiko for død på grund af kardiovaskulære sygdomme hos personer med MBL-mangel og heterozygote personer sammenlignet med ikkebærere henholdsvis 1,1 (95% konfidensinterval: 0,70-1,8) og 0,73 (0,55-0,95). Der var ikke

forskel imellem de tre MBL-genotyper i dødelighed fra infektioner eller andre alvorlige hyppige sygdomme.

Diskussion

I dette store studie af en etnisk homogen kaukasid befolkning fandt vi ingen konsistent evidens for signifikant forskel i antal af infektionssygdomme eller dødsfald blandt personer med MBL-mangel og ikkebærere. Vores resultater tyder således på, at mangel på MBL ikke udgør en stor risikofaktor for sygdom eller død hos den voksne kaukaside befolkning. Disse observationer var uafhængige af betydelige risikofaktorer for morbiditet og mortalitet som køn, alder, tobaksrygning, blodtryk, alkoholforbrug, kolesterolniveau, BMI og fysisk inaktivitet.

Da omkring 5% kaukasider har MBL-mangel, er det af stor betydning, at disse personer er relativt uberørte af manglen. MBL-substitutionsterapi er i øjeblikket ved at blive evalueret. Denne form for terapi forekommer dog ikke at være relevant for det gennemsnitlige kaukaside voksne individ med MBL-mangel, da hyppigheden af sygdom og død hos denne gruppe ikke adskiller sig fra hyppigheden hos ikkebærere. MBL-sub-

Tabel 2. Hospitaliseringer ifølge mannosebindende lektin (MBL)-genotype under 24 års opfølgning.

	Ikkebærere		Heterozygote			Personer med MBL-mangel		
	incidens n/10.000 personår	RR ^a	incidens n/10.000 personår	p-værdi ^b	RR ^a (95% CI)	incidens n/10.000 personår	p-værdi ^b	RR ^a (95% CI)
<i>Infektioner</i>								
Meningitis	0,91	1,0	1,1	0,69	0,99 (0,39-2,5)	0	-	-
Hiv/aids	0,68	1,0	0,60	0,82	0,75 (0,23-2,5)	0	-	-
Tuberkulose	16	1,0	18	0,45	1,1 (0,88-1,4)	20	0,37	1,2 (0,80-1,9)
Pneumoni	29	1,0	25	0,18	0,89 (0,75-1,1)	32	0,47	1,1 (0,82-1,6)
Hudinfektion	9,9	1,0	9,7	0,90	1,0 (0,77-1,4)	12	0,41	1,2 (0,78-2,3)
Hepatitis	1,7	1,0	1,4	0,68	0,86 (0,42-1,7)	0,81	0,47	0,49 (0,07-3,7)
Diarésygdom	7,9	1,0	8,3	0,74	1,1 (0,81-1,5)	9,8	0,49	1,2 (0,68-2,3)
Cystitis	16	1,0	13	0,14	0,85 (0,67-1,1)	9,8	0,10	0,57 (0,32-1,0)
Pyelonefritis	3,6	1,0	3,9	0,74	1,1 (0,67-1,7)	5,7	0,24	1,7 (0,78-3,9)
<i>Respiratoriske sygdomme</i>								
COPD	21	1,0	22	0,85	1,1 (0,87-1,3)	29	0,10	1,4 (0,97-2,0)
Astma	8,9	1,0	8,2	0,59	0,89 (0,75-1,1)	8,1	0,77	1,1 (0,82-1,6)
<i>Kardiovaskulære sygdomme</i>								
Iskæmisk hjertesygdom	43	1,0	46	0,30	1,1 (0,94-1,2)	53	0,09	1,2 (0,92-1,6)
ICVS	21	1,0	20	0,65	0,97 (0,80-1,2)	28	0,10	1,2 (0,84-1,7)
<i>Maternelle tilstande</i>								
Abort	7,2	1,0	5,7	0,19	0,89 (0,62-1,3)	11	0,10	1,7 (0,96-3,1)

a) Relative risici (RR) blev korrigeret for alder, køn, rygevaner, systolisk blodtryk, alkoholforbrug, kolesterolaltal, *body mass index* (BMI) og fysisk inaktivitet.

b) Log-rank test.

95% konfidensinterval (CI).

Meningitis = #320, G00-G03.

Humant immundefektvirus (hiv)/erhvervet immundefektsyndrom (aids) = #137, B20-B24.

Tuberkulose = #010-019, A15-A19, B90.

Pneumoni = 480-486, J12-J18.

Hudinfektion = #680-686, L00-L08.

Hepatitis = #070, B15-B19.

Diarésygdom = #000-001,004-006, 008-009, A00-A01, A03-A04, A06-A09.

Cystitis = #595, N30. Pyelonefritis = 590, N10-N12.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) = #490-492, J41-J44.

Astma = #493, J45-J46.

Iskæmisk hjertesygdom = #410-414, I20-I25.

Iskæmisk cerebrovaskulær sygdom (ICVS) = #430-438, I60-I69. Abort = #643, O03.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

stitutionsterapi kan blive relevant i fremtiden, hvis man i randomiserede kliniske forsøg med MBL-substitution kan påvise en forbedret helbredsstatus hos bestemte patientgrupper med MBL-mangel. Da forventet morbiditet og mortalitet ikke synes at være påvirket af MBL-mangel hos voksne, bør en diagnose af MBL-mangel hos voksne derfor ikke ændre den terapeutiske praksis for nuværende.

Selv om MBL generelt antages at udgøre en central faktor i det innate immunsystem [5], øger MBL-mangel ikke risikoen for infektion, andre alvorlige hyppige sygdomme eller død i dette studie. Dette tyder på, at andre immunsystemer, for eksempel ficoliner [5], kan overtage MBL's funktion hos de fleste voksne med MBL-mangel. I overensstemmelse med dette spiller MBL måske kun en rolle, når andre dele af immunsystemet er kompromitteret som for eksempel ved kemoterapi [18]. MBL-mangel er blevet relateret til forøget risiko for svære, tilbagevendende infektioner, men dette er næsten udelukkende vist i hospitalsbaserede studier [8]. I modsætning til dette indikerer vores resultater, at de fleste voksne med MBL-mangel i den almindelige befolkning er relativt upåvirkede af denne tilstand. MBL-mangel synes derfor kun at være relateret til øget risiko for infektion i særlige sammenhænge, i patientsubgrupper, og/eller når yderligere forringelser af immunsystemet er til stede [5].

I et populationsbaseret studie med 252 børn fandt man, at MBL-mangel var relateret til en fordoblet risiko for akut luftvejsinfektion [19]. I vores studie af voksne individer forøgede MBL-mangel ikke risikoen for respiratorisk infektion. Det er derfor muligt, at MBL-mangel kan spille en rolle i lungernes immunforsvar hos børn under den sårbare periode, hvor det erhvervede immunsystem ikke er fuldt udviklet [19], mens MBL-mangel ikke er af betydning hos voksne. Det er også muligt, at risikoen for luftvejsinfektion er forøget af MBL-mangel alene hos børn af inuitafstamning [19], mens der ingen risiko er hos børn [20] og voksne af kaukasid oprindelse.

Deltagere blev kun genotyperet, hvis de mødte op til 1991-1994-Østerbrounderundersøgelsen. Selektionsbias kan måske være til stede, hvis død eller sygdom forhindrede bestemte MBL-personer i at møde frem og blive genotyperet. Der er dog flere argumenter imod, at dette skulle være tilfældet: 1) den observerede MBL-genotype-fordeling var ikke forskellig fra den forventede beregnet ud fra Hardy-Weinberg-ligevægt, 2) den observerede MBL-genotype-fordeling i Østerbrounderundersøgelsen var sammenlignelig med tidligere fordelinger observeret blandt kaukasider [5], og 3) begrænses vores analyser til en followupperiode efter 1991-1994-undersøgelsen, forbliver resultaterne i dette studie de samme.

Det bør noteres, at hvis vore analyser korrigeres for *multiple comparisons*, er MBL-genotype ikke signifikant relateret til risiko for kardiovaskulær sygdom. Da vi undersøgte en stikprøve af en dansk-kaukasid befolkning, er vores resultater ikke nødvendigvis gyldige for andre racer eller befolkningsgrupper.

Korrespondence: *Morten Dahl*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: mdahl@partners.org

Antaget: 11. august 2004

We thank *Vibeke Wohlgehausen*, *Hanne Damm* and *Birgit Hertz* for expert technical assistance, and *Henrik Scharling*, The Copenhagen City Heart Study for statistical support.

This study is supported by the Danish Heart Foundation and the Danish Lung Association.

This article is based on a study first reported in the *Journal of Experimental Medicine*, 2004;199:1391-9 by copyright permission of The Rockefeller University Press.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgenngang end litteraturlistens 20 numre. En fuldstændig litteraturliste findes i *J Exp Med* 2004;199:1391-9.

Litteratur

- Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
- Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
- Super M, Thiel S, Lu J et al. Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonisation. *Lancet* 1989;2:1236-9.
- Neth O, Jack DL, Dodds AW et al. Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. *Infect Immun* 2000;68:688-93.
- Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collectins and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Ann Rev Immunol* 2002;21:547-78.
- Terai I, Kobayashi K, Matsushita M et al. Relationship between gene polymorphisms of mannose-binding lectin (MBL) and two molecular forms of MBL. *Eur J Immunol* 2003;33:2755-63.
- Garred P, Larsen F, Madsen HO et al. Mannose-binding lectin deficiency – revisited. *Mol Immunol* 2003;40:73-84.
- Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Inf Dis* 2003;37:1496-505.
- Rugonfalvi-Kiss S, Endrész V, Madsen HO et al. Association of chlamydia pneumoniae with coronary artery disease and its progression is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin. *Circulation* 2002;106:1071-6.
- Hegele RA, Ban MR, Anderson CM et al. Infection susceptibility alleles of mannose-binding lectin are associated with increased carotid plaque area. *J Invest Med* 2000;48:198-202.
- Yang IA, Seeneey SL, Wolter JM et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism predicts hospital admissions for COPD infections. *Genes Immun* 2003;4:269-74.
- Nagy A, Kozma GT, Keszei M et al. The development of asthma in children infected with chlamydia pneumoniae is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin. *J Allergy Clin Immunol* 2003;4:729-34.
- Nakagawa T, Ma B, Uemura K et al. Role of mannan-binding protein, MBL, in innate immunity. *Anticancer Res* 2003;23:4467-71.
- Schmiegelow K, Garred P, Lausen B et al. Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:3757-60.
- Schnohr P, Jensen G, Lange P et al. The Copenhagen City Heart Study – Østerbrounderundersøgelsen. *Eur Heart J* 2001;suppl 3:H1-H83.
- Mathers CD, Stein C, Fat DM et al. Global Burden of Disease 2000. Version 2 methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 50. Geneva: World Health Organisation, 2002:55-9.
- Dahl M, Tybjærg-Hansen A, Schnohr P et al. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. *J Exp Med* 2004;199:1391-9.
- Neth O, Hann I, Turner MW et al. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001;358:614-8.
- Koch A, Melbye M, Sørensen P et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001;285:1316-21.
- Nielsen HE, Siersma V, Andersen S et al. Respiratory syncytial virus infection – risk factors for hospital admission: a case-control study. *Acta Paediatr* 2003;92:1314-21.