

Immunmodulerende behandling ved avansert hjertesvikt – effekt av intravenøs immunoglobulin

Stadig flere data tyder på at proinflammatoriske cytokiner, som tumornekrosefaktor (TNF) $_{\alpha}$, interleukin (IL)-1 og IL-6, kan spille en viktig rolle ved utvikling av hjertesvikt. Det er påvist forhøyede nivåer av flere sentrale cytokiner både i myokard og i sirkulasjon ved denne tilstanden. Det er holdepunkter for at flere av disse cytokinene (for eksempel TNF $_{\alpha}$ og IL-6) ikke bare representerer epifenomener hos dårlige pasienter, men at de via forskjellige mekanismer kan spille en sentral rolle ved utvikling av venstre ventrikel-dysfunksjon og i den kontinuerlige remodelleringsprosess ved denne tilstanden.

Immunmodulerende behandling er derfor blitt foreslått som et mulig behandlingalternativ hos pasienter med hjertesvikt. Vi har nylig gjennomført en studie hos 40 pasienter med kronisk symptomatisk hjertesvikt med venstre ventrikel-ejeksjonsfraksjon < 40 %, og som var «optimalt» medikamentelt behandlet. Disse ble randomisert dobbeltblindt til behandling med intravenøs immunoglobulin eller placebo over seks måneder. Intravenøs immunoglobulin medførte endring av cytokinbalansen i en antiinflammatorisk retning assosiert med bedret venstre ventrikel-ejeksjonsfraksjon på 5 %, redusert trykk i lille kretsløp, og bedret funksjonell kapasitet, mens disse parametere forble uendret i placebogruppen.

Vi diskuterer i denne artikkelen hypotesen om at immunologiske og inflammatoriske mekanismer er involvert i patogenesen ved hjertesvikt og mulighetene for immunmodulerende behandling som et tillegg til optimal kardiovaskulær terapi i denne pasientgruppen.

I de siste årene har det vært en betydelig fremgang i behandlingen av kronisk hjertesvikt. Kirurgisk behandling (bypassoperasjoner og behandling av klaffefeil) og medisinsk behandling med nye medikamenter (angiotensin-konvertasehemmere (ACE-hemmere) og betablokkere) har bidratt til å bedre situasjonen. På tross av nyvinningene

Lars Gullestad
lagulles@online.no
Halfdan Aass
Arne K. Andreassen
Halfdan Ihlen
Svein Simonsen
John Kjekshus
Lisbeth Wikeby
Sigurd Nitter-Hauge
Hjertemedisinsk avdeling

Jan G. Fjeld
Nukleærmedisinsk seksjon
Klinisk kjemisk avdeling

Rikshospitalet
0027 Oslo

Egil Lien
Institutt for kreftforskning og molekylærbiologi
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim

Thor Ueland
Seksjon for endokrinologi

Stig S. Frøland
Pål Aukrust
Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin

Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

er imidlertid sykkelighet og dødelighet ved hjertesvikt fortsatt uakseptabelt høy. Etter vår mening har dette først og fremst sammenheng med at vi fortsatt mangler en klar forståelse av de grunnleggende patofysiologiske prosesser ved denne tilstanden.

Basert på både in vivo- og in vitro-studier er det i dag flere holdepunkter for at immunologiske og inflammatoriske prosesser kan spille en viktig rolle ved utvikling av hjertesvikt av forskjellig etiologi. Det er funnet høye sirkulerende nivåer av flere cytokiner ved alvorlig hjertesvikt, bl.a. av flere proinflammatoriske cytokiner som tumornekrosefaktor (TNF) $_{\alpha}$ og interleukin-1 (IL)-1 β , IL-6 og enkelte kjemokiner, f.eks. IL-8 (1–5). Det ser videre ut til at disse cytokinene ikke bare representerer epifenomener hos generelt dårlige pasienter, men at de selv kan medvirke til myokarddysfunksjon via ulike mekanismer som induksjon av kontraktil

Gullestad L, Aass H, Andreassen AK, Ihlen H, Simonsen S, Kjekshus J, Wikeby L, Nitter-Hauge S, Fjeld JG, Lien E, Ueland T, Frøland SS, Aukrust P.

Immunomodulating treatment of heart failure: effect of intravenous immunoglobulin

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1902–7.

Background. Congestive heart failure is characterised by enhanced immune activation. Immune-mediated mechanisms may play a pathogenic role, hence the growing interest in therapeutic regimens that could modulate the immune response in heart failure.

Material and methods. In the present report we discuss the pathogenic role of immunological and inflammatory mediators in the pathophysiology of heart failure and discuss different treatment modalities with focus on our recent study with intravenous immunoglobulin. In that study 40 patients with symptomatic chronic heart failure and left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40 % were randomised in a double-blind fashion to receive therapy with immunoglobulin or placebo for a total period of 26 weeks.

Results. We found that intravenous immunoglobulin, but not placebo, shifted the cytokine balance in an anti-inflammatory direction, and that such a shift was associated with improvement in LVEF by 5 EF units. Functional capacity and haemodynamic variables also improved.

Interpretation. Our study supports the hypothesis that immunological variables might be of significant importance in the pathogenesis of heart failure and it suggests a potential for immunomodulating therapy in addition to optimal conventional cardiovascular treatment regimens in such patients. These issues are further discussed in the present article.

dysfunksjon, frakobling av betareseptorer i kardiomyocytene og innvirkning på remodeleringsprosessen i myokard.

På bakgrunn om denne nye kunnskapen om immunologiske og inflammatoriske prosessers sentrale rolle i patogenesen ved hjertesvikt, har vi og andre hevdet at immunmodulerende terapi som tar sikte på å redusere nivået/aktiviteten av proinflammatoriske cytokiner vil kunne bli viktige terapeutiske behandlingalternativer ved kronisk hjertesvikt. Foreløpige data underbygger denne hypotesen. Det er nå bl.a. utført flere studier i dyremodeller med tanke på å blokkere effekten av det proinflammatoriske cytokinet TNF $_{\alpha}$ med gunstige effekter på myokardfunksjon som resultat. De første data om effekten av TNF $_{\alpha}$ -blokkade ved hjertesvikt hos mennesker er også nylig publisert (6), og en større multisenterstudie er startet. Foreløpige resultater tyder på at TNF $_{\alpha}$ -blokkade kan

ha gunstige effekter på venstre ventrikkelfunksjon i denne pasientgruppen.

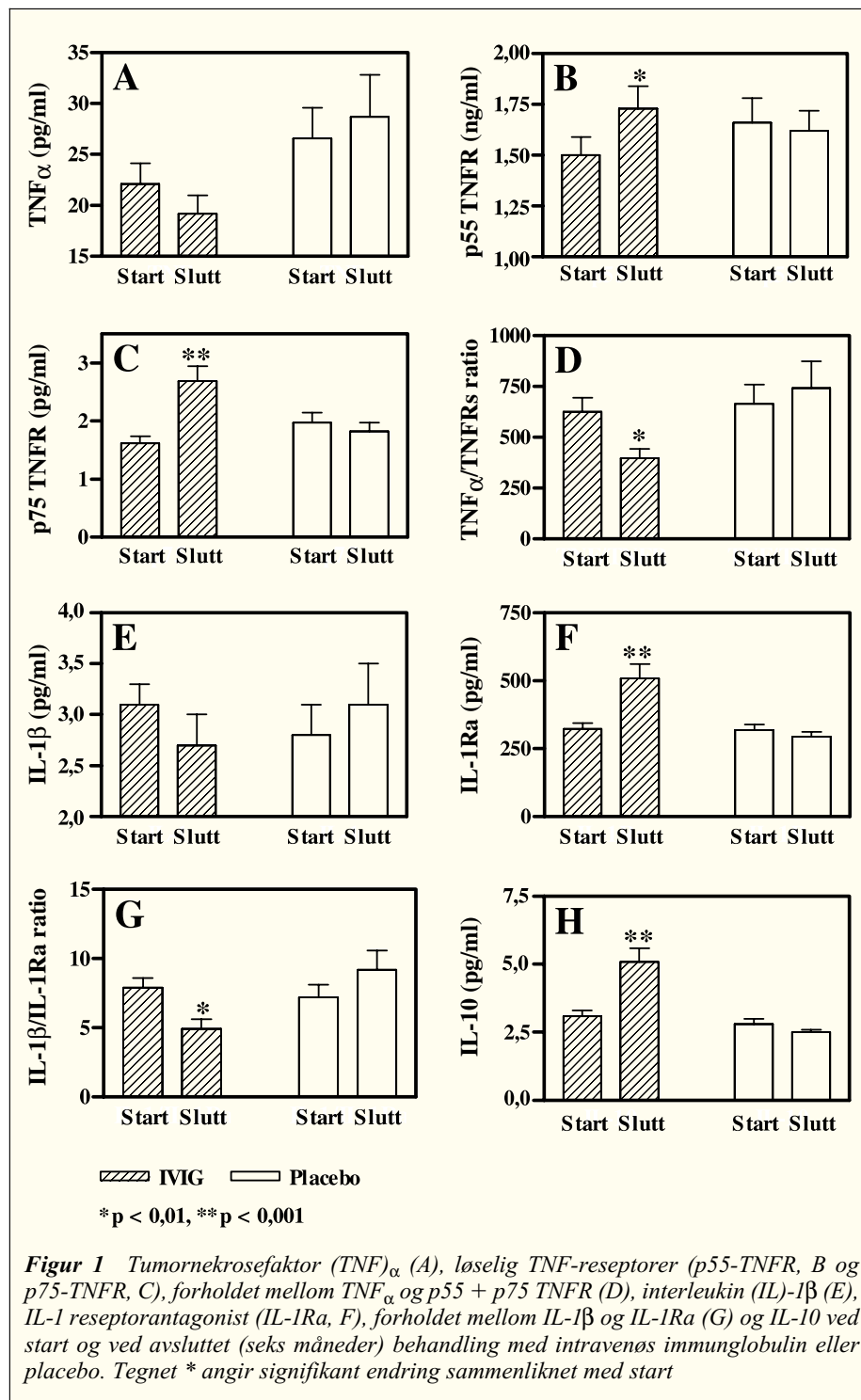
Intravenøs immunglobulin har immunmodulerende egenskaper, og vi har bl.a. vist at medikamentet kan modulere cytokinnettverket i antiinflammatorisk retning. Intravenøs immunglobulin er tidligere vist å ha en klinisk gunstig effekt ved en rekke immunmedierte sykdommer som Kawasaki syndrom, dermatomyositt, revmatoid artritt og multipel sklerose (7). En ikke-placebo-kontrollert studie viste gunstig effekt av en bolusdose med intravenøs immunglobulin ved myokarditt og akutt kardiomyopati (8), men medikamentet har hittil ikke vært forsøkt ved kronisk hjertesvikt.

De siste fem årene har vi hatt et tverrfaglig forsknings samarbeid mellom hjertemedisinsk avdeling og seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin ved Rikshospitalet hvor studier av immunpatogene mekanismer ved utvikling av kronisk hjertesvikt har vært et av de viktigste samarbeidsområdene. Dette samarbeidet har bl.a. resultert i en nylig gjennomført dobbeltblind, placebokontrollert studie med intravenøs immunglobulin hos pasienter med kronisk hjertesvikt. Denne studien som nylig er publisert i *Circulation* (9) viste en signifikant bedring av venstre ventrikkels pumpefunksjon som var assosiert med antiinflammatoriske effekter under behandling med intravenøs immunglobulin. Med utgangspunkt i denne studien vil vi i denne artikkelen redegjøre for den patofysiologiske betydning av cytokinaktivering ved hjertesvikt og diskutere behandlingsalternativer med sikte på å modulere cytokinnettverket i pasientgruppen.

Materiale og metoder

Pasientmaterialet og metoder er tidligere beskrevet i detalj (9). Kort oppsummert ble 40 pasienter med gjennomsnittsalder 61 ± 2 år, av begge kjønn (83 % menn) med kronisk stabil hjertesvikt i New York Heart Association (NYHA) funksjonsgruppe II-III og med venstre ventrikkle-ejeksjonsfraksjon $< 40\%$ ble inkludert i en dobbeltblind, placebo-kontrollert studie med intravenøs immunglobulin. Årsaken til hjertesvikt var koronarsykdom hos 23 (58 %) og kardiomyopati hos 17 (42 %). Den pågående medikamentelle behandlingen ble ansett som «optimal» og bestod av ACE-hemmere eller angiotensinreseptor 2-blokkere (100 %), diuretika (90 %), digitalis (40 %) og betablokkere (75 %). Pasienter med ustabil koronarsykdom, hjerteinfarkt siste seks måneder eller annen sykdom som infeksjoner, lungesykdom eller bindevevssykdom ble ekskludert. Studien ble godkjent av regional etisk komité og pasientene gav sitt skriftlige samtykke til deltakelse.

Etter basalmålinger ble pasientene randomisert dobbeltblindt til intravenøs immunglobulin ($n = 20$) eller placebo (5 % glukose,



Figur 1 Tumornekrosefaktor (TNF) α (A), løselig TNF-reseptorer (p55-TNFR, B og p75-TNFR, C), forholdet mellom TNF α og p55 + p75 TNFR (D), interleukin (IL)-1 β (E), IL-1 reseptorantagonist (IL-1Ra, F), forholdet mellom IL-1 β og IL-1Ra (G) og IL-10 ved start og ved avsluttet (seks måneder) behandling med intravenøs immunglobulin eller placebo. Tegnet * angir signifikant endring sammenliknet med start

se, $n = 20$). Immunglobulinet ble gitt som induksjonsbehandling (en daglig infusjon på 0,4 g/kg kroppsvekt i fem dager) og deretter som en infusjon hver måned (0,4 g/kg) over fem måneder. Placebo bestod av 5 % glukose gitt som tilsvarende infusjon.

Følgende målinger ble utført før randomisering og ved slutten av studien etter seks måneder (fire uker etter siste infusjon): klinisk vurdering i henhold til NYHA-klassifikasjon, immunologiske variabler i plasma, myokardscintigrafi med bestemmelse av venstre og høyre ventrikkels ejeksjonsfrak-

sjon, arbeidsbelastning med måling av maksimalt surstoffopptak, samt høyresidig hjertekateterisering med trykkmåling og bestemmelse av minuttvolum.

Blodprøver (i plasma) til bestemmelse av ulike cytokiner TNF α , løselige TNF-reseptorer (sTNFRs), IL-1 β , IL-10, og IL-1 reseptorantagonist (IL-1Ra) ble tatt fra a. pulmonalis under høyresidig hjertekateterisering ved inklusjon og avslutning. I tillegg ble det tatt perifert veneblod (i plasma) til bestemmelse av proatrialt natriuretisk peptid (Nt-proANP) og til biokjemisk variable (hema-

tologi, elektrolytter, nyre- og leverfunksjonsprøver) ved inklusjon og før hver infusjon.

Materialet ble analysert med vanlige aksepterte statistiske metoder ved hjelp av SPSS statistikkpakke.

Resultater

Alle pasientene bortsett fra en som trakk seg pga. paroksyttisk atrieflimmer (immunglobulingruppe), gjennomførte studien.

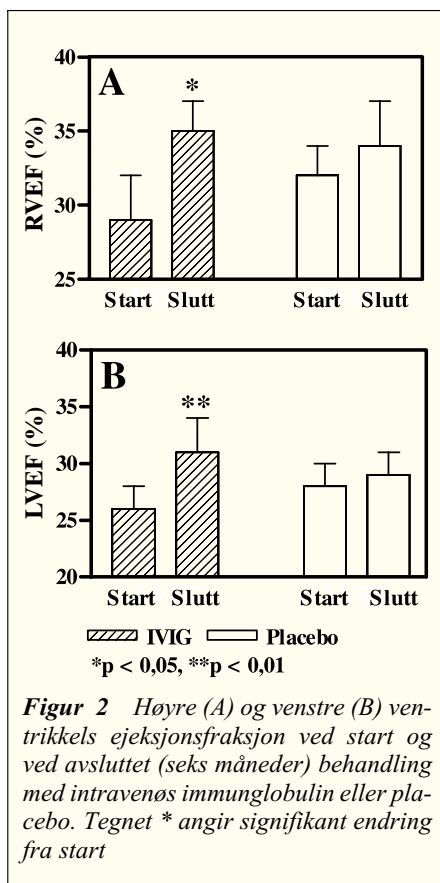
Effekt av intravenøs immunglobulin på immunologiske mediatorer

Effekten av intravenøs immunglobulin på ulike cytokiner er vist i figur 1. Seks måneders behandling med medikamentet resulterte i et lite fall i mengden av de proinflammatoriske cytokinene IL-1 β og TNF α , en kraftig økning av IL-1Ra ($p < 0,001$) og løselig TNF-reseptorer (p55-TNFR med ca. 15% ($p < 0,05$) og p-75-TNFR med 65% ($p < 0,001$)), samt nivåøkning av det antiinflammatoriske cytokinet IL-10 med 65% ($p < 0,001$) (fig 1). Sluttresultatet var en endret balanse mellom proinflammatoriske og antiinflammatoriske cytokiner med stigning i nivå av IL-10 og reduksjon av ratioene IL-1 β /IL-1Ra og TNF α /TNFRs (fig 1). I placebogruppen var det ingen signifikant endring av disse mediatorne bortsett fra en stigning i nivået av det proinflammatoriske cytokinet IL-1 β (fig 1).

Effekt av intravenøs immunglobulin på ventrikkelfunksjon

Venstre ventrikkelfunksjonsfraksjon økte med fem prosentpoeng ($p < 0,01$) og høyre ventrikkelfunksjonsfraksjon med seks prosentpoeng ($p < 0,05$) etter immunglobulin, mens disse parametere var uendret etter placebobehandling (fig 2). Effekten av medikamentet på ventrikkelfunksjon var uavhengig av etiologi for hjertesvikt, dvs. venstre ventrikkelfunksjonsfraksjon økte med fem prosentpoeng både hos dem med koronarsykdom og hos dem med idiopatisk kardiomyopati. Imidlertid var det ingen signifikant effekt av immunglobulin hos de fire pasientene som i utgangspunktet hadde de laveste verdiene for venstre ventrikkelfunksjonsfraksjon ($< 15\%$), mens alle, bortsett fra en, med ejsjonsfraksjon $> 15\%$ hadde en økning.

Økningen av venstre ventrikkelfunksjonsfraksjon var positivt korrelert til økningen av de antiinflammatoriske mediatorne IL-1Ra, IL-10 og begge de løslige TNFR reseptorene i immunglobulingruppen (r -verdier 0,50–0,80), mens det ikke var noen signifikant korrelasjon mellom endring av disse parametere og endring i venstre ventrikkelfunksjonsfraksjon i placebogruppen. Det var imidlertid interessant at endring av IL-1 β og av forholdet mellom IL-1 β /IL-1Ra var negativt korrelert med endring av venstre ventrikkelfunksjonsfraksjon i begge behandlingsgruppene (fig 3).



Figur 2 Høyre (A) og venstre (B) ventrikkels ejsjonsfraksjon ved start og ved avsluttet (seks måneder) behandling med intravenøs immunglobulin eller placebo. Tegnet * angir signifikant endring fra start

Andre kliniske og hemodynamiske parametere

Intravenøs immunglobulin førte til en lett reduksjon av lungearterietrykket ($p < 0,05$), mens minuttvolumet ble uendret. Videre økte arbeidskapasiteten bedømt ved maksimalt surstoffopptak med ca. 10% ($p < 0,05$) og ved maksimalt oppnådd belastningstrinn (watt) ($p < 0,05$). Ingen av disse parametere endret seg signifikant i placebogruppen. NYHA funksjonsklassifisering ble bedret i begge grupper, med størst effekt i immunglobulingruppen (9).

N-terminalt proatrialt natriuretisk peptid (Nt-proANP)

Nt-proANP er korrelert til lungearterietrykket og ble derfor målt regelmessig gjennom hele studien. Intravenøs immunglobulin førte til en signifikant reduksjon i nivået av dette hormonet allerede etter induksjonsbehandling med en gradvis reduksjon i nivået utover i studien (fig 4). I motsetning til dette ble det ikke observert noen signifikant endring etter placebobehandling (fig 4).

Bivirkninger

Åtte personer (seks ved immunglobulin og to ved placebo) angav bivirkninger under induksjonsbehandlingen. Bivirkningene ved immunglobulin ble registrert 1. eller 2. dag av induksjonsbehandling og bestod av hodepine og frysninger med økning av kroppstemperaturen. Tre pasienter utviklet kløe og

et mildt hudutslett som varte noen dager. Ingen trakk seg fra studien pga. bivirkninger. Blodprøver, tatt for rutinemessig biokjemiske og hematologiske analyser før hver infusjon, viste ingen signifikante avvik for noen parametere.

Diskusjon

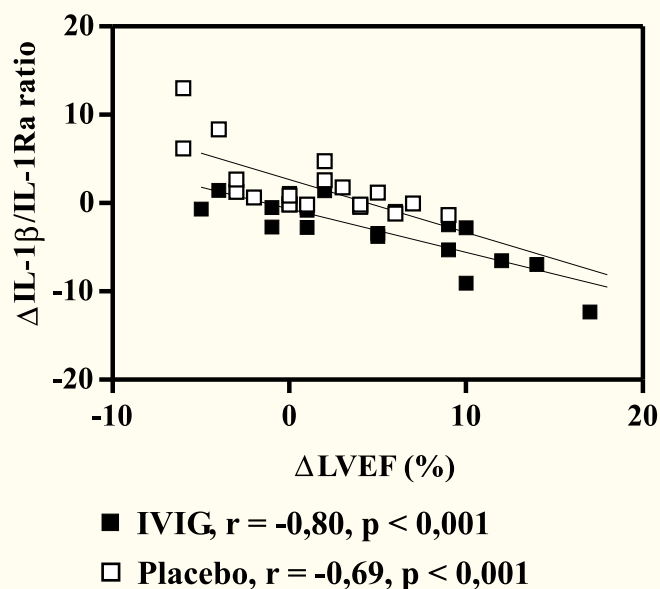
Patofysiologisk grunnlag for bruk av immunmodulerende behandling ved hjertesvikt

Flere nyere studier har vist at det ved kronisk hjertesvikt foreligger en vedvarende immunaktivering med økte nivåer av sirkulerende proinflammatoriske cytokiner, kjemokiner, og løselige adhesjonsmolekyler (1–5, 10). Samtidig foreligger det en nedregulering av enkelte anti-inflammatoriske cytokiner slik at balansen i cytokinnettverket er forskjøvet i proinflammatorisk retning (11). Det er videre holdepunkter for at denne aktiveringen av immunologiske og inflammatoriske prosesser er sentrale i patogenesen ved hjertesvikt og ikke bare representerer epifenomener hos alvorlig syke pasienter. Som sentrale mekanismer i denne sammenheng skal nevnes:

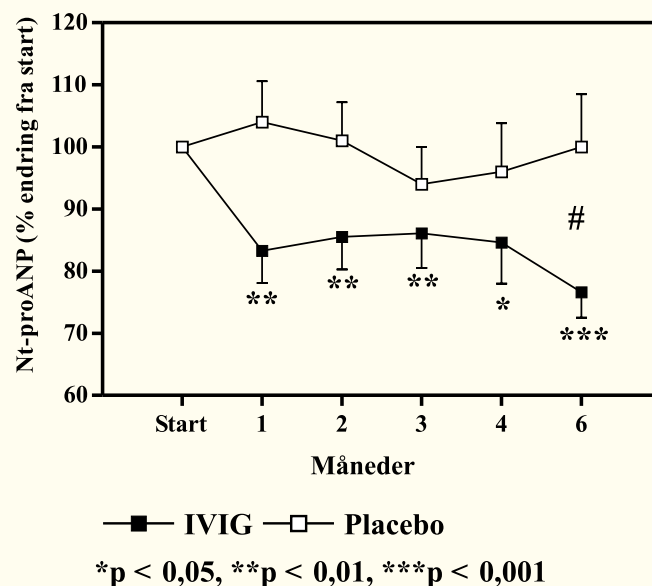
Negativ inotrop effekt. Flere in vitro-studier har vist en negativ inotrop effekt av TNF α og IL-1 på myokard med en nedregulering av betaresptorer, svekket signaloverføring etter betaadrenerg stimulering og endring av intracellulær kalsiumhomostase til følge (fig 5) (12–14). Det er videre vist at transgene mus som overuttrykker TNF α i myokard, utvikler en hjertesviktfenotype (15). I tillegg har rotteforsøk med infusjon av TNF α inntil serumkonsentrasjoner sammenliknbare med det man ser ved human hjertesvikt, vist seg å ha en negativ inotrop effekt på myokard (16).

Myokardhypertrofi. Flere medlemmer av IL-6-familien (IL-6, leukemia inhibitory factor (LIF), oncostatin M, cardiotrophin-1) kan indusere myokardhypertrofi gjennom deres felles reseptorsubenheter gp130 (17). Denne hypertrofiske responsen er også bekreftet hos transgene mus med overekspressjon av gp130 i myokard (18). Modulering av gp130-mediert respons kan vise seg å bli en viktig terapeutisk strategi for å motvirke hypertrofi av myokard.

Apoptose. Det er i dag flere holdepunkter for at økt apoptose (programmert celledød) kan spille en viktig rolle for tap av kardiomyocytter ved alvorlig hjertesvikt. Ved denne prosessen kan en rekke immunologiske signalsubstanser spille en sentral rolle. Ved kronisk hjertesvikt er det påvist økt aktivitet ikke bare i TNF-systemet, men også av Fas-systemet, og begge systemene spiller en sentral rolle ved induksjon av apoptose (19). Det er videre flere holdepunkter for at pasienter med hjertesvikt er karakterisert av økt oksidativt stress, og slike redoksforstyrrelser kan påskynde den apoptotiske prosessen, bl.a. via aktivering av tumorsuppressorgen p53.



Figur 3 Korrelasjonen mellom endring av IL-1 β /IL-1Ra og endring av venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon etter behandling med intravenøs immunglobulin eller placebo



Figur 4 Proatrialt natriuretisk peptid (Nt-proANP) under behandling med intravenøs immunglobulin (IVIG) eller placebo. Tegnet * angir signifikant endring fra start. Tegnet # angir signifikant forskjell mellom behandlingsregimene i endringen fra start til avslutning

Frie oksygenradikaler. Øket oksidativt stress ser ut til å kunne spille en patogenetisk rolle ved utvikling av hjertesvikt (20). Som nevnt ovenfor vil slike redoksforstyrrelser kunne påskynde apoptose, og i tillegg også indusere andre former for DNA-skade. Økt oksidativt stress kan videre medføre peroksidering av membraner og økt produksjon av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF α) via aktivering av intracellulære transkripsjonsfaktorer (f.eks. NF κ B). I våre studier hos pasienter med hjertesvikt (5) og stabil og ustabil angina pectoris (21) har vi påvist en interaksjon mellom ulike cytokiner, spesielt kjemokinet «monocyt chemoattractant protein» (MCP-1), og oksidativt stress idet MCP-1 stimulerer danning av frie oksygenradikaler og vice versa. Vi har nylig også vist høy ekspresjon av MCP-1 i myokard (22), og man kan tenke seg en interaksjon mellom infiltrerende leukocytter og kardiomyocytter som bl.a. involverer MCP-1 og oksidativt stress-medierte mekanismer. MCP-1 har således viktige egenskaper ved siden av kjemotakse, og MCP-1 kan vise seg å bli en potensielt målsubstans for terapeutisk intervensjon hos pasienter med hjertesvikt.

Remodellering/kardiomyopati. Alle de nevnte mekanismene vil kunne medvirke til en kontinuerlig remodeleringsprosess i myokard med et klinisk bilde av hjertesvikt til følge. Mer direkte holdepunkter for dette har man sett i eksperimentelle studier. Infusjon av TNF α til hunder (23) og endotoksin-

infusjon (med sekundær aktivering bl.a. av TNF α) til friske forsøkspersoner (24) har i enkelte forsøk vist seg å indusere venstre ventrikkel-dilatasjon og -dysfunksjon. Videre kan TNF α bidra til remodelering i hjertet ved å indusere fibrose, arrdanning og apoptose (19, 25). Kubota og medarbeidere (26) har vist at overekspressjon av TNF α i myokard hos mus medfører utvikling av dilatert kardiomyopati med dilatasjon av venstre ventrikkel, interstitiell fibrose, myocytapoptose og redusert ejeksjonsfraksjon. Ved oppfølging hadde de transgene musene en markant overdødelighet. Dataene tyder på en viktig patogenetisk betydning spesielt av TNF α ved utvikling av hjertesvikt (fig 5), mens betydningen av andre cytokiner foreløpig er noe mer uavklart. Imidlertid synes cytokiner som IL-1 β og MCP-1 å spille en rolle. F.eks. finner man oppregulering av MCP-1 i myokard ved utvikling av hjertesvikt (27), og transgen overekspressjon av MCP-1 i myokard resulterer i myokarditt og utvikling av hjertesvikt (28), hvilket tydet på en patogenetisk funksjon av peptidet. Det synes således være et rasjonale for at terapeutisk intervensjon som hemmer den persisterende proinflammatoriske aktiveringen ved hjertesvikt, kan bli et viktig supplement til «tradisjonell» hjertesviktbehandling.

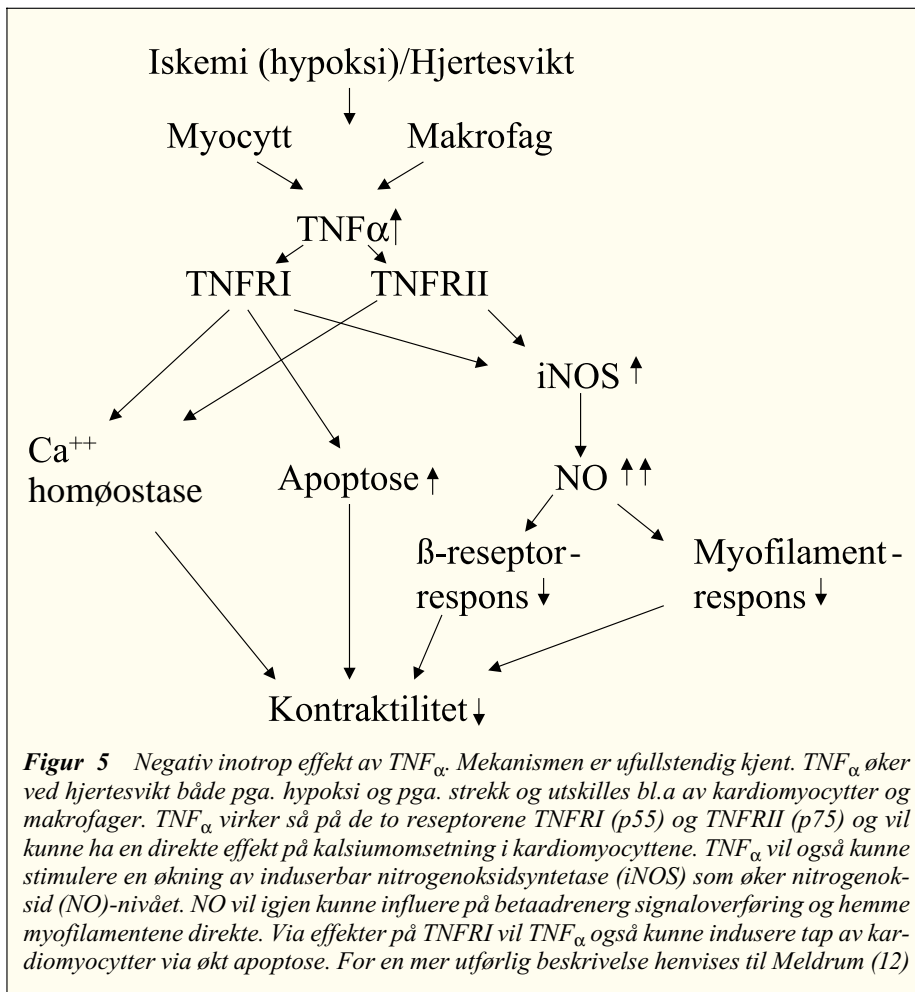
Behandlingsstrategier

Effekt av konvensjonelle medikamenter på immunaktiveringen ved hjertesvikt. Hvordan de tradisjonelle medikamenter som brukes i

hjertesviktbehandlingen i dag, påvirker cytokinbalansen er lite kjent.

Vi har imidlertid nylig undersøkt effektene av angiotensinkonvertase (ACE)-hemmeren enalapril (29), og i en substudie til studien MERIT-HF, betablokkeren metoprolol (30) på cytokinbalansen ved hjertesvikt. Bortsett fra at enalapril i høy dose (40 mg daglig) medførte en nedregulering av IL-6 som var assosiert med redusert venstre ventrikkel-veggykkelse, syntes ingen av disse medikamentene å ha effekt på den totale cytokinbalansen. Selv om betydning av andre viktige hjertesviktmedikamenter som diuretika, digitalis og spironolakton ikke er undersøkt hos pasienter med hjertesvikt, er det grunn til å tro at mer spesifikk immunmodulerende behandling er nødvendig for å hemme den kroniske immunaktiveringen ved kronisk hjertesvikt.

Immunmodulerende behandling. På bakgrunn av den tilsynelatende sentrale plass TNF α har i utvikling av hjertesvikt, er det utført flere studier med tanke på å blokkere effekten av dette cytokinet. In vitro-studier har vist at løselige TNF-reseptorer kan redusere den negative effekten av TNF α på myokard (31), og at antistoff mot TNF α kan redusere myokardskaden ved virusmyokarditt hos mus (32, 33). De første humane data for effekten av TNF α -blokkade (rekombinant løselig p75 TNF-reseptor-fusjonsprotein; kompetitiv blokkade av TNF-RII) er publisert (6), og viste at slik behandling er godt tolerert og gir symptombedring. På bakgrunn av disse



dataene er det startet en større multisenterstudie med slik behandling.

Intravenøs immunglobulin har tidligere vært forsøkt ved en rekke immunmedierte sykdommer som Kawasaki syndrom, dermatomyositt, revmatoid artritt og multippel sklerose (7). En studie har også vist gunstig effekt av dette medikamentet ved akutt kardiomyopati (8), men denne studien var ikke placebokontrollert. Vår studie er den første der immunglobulin prøves ved kronisk hjertesvikt av ulik etiologi og med en dobbeltblind placebokontrollert design. Studien viste at medikamentet reduserte immunaktivering og at disse immunologiske effektene var assosiert med bedret myokardiell og hemodynamisk status. Det er verdt å merke seg at denne effekten av immunglobulin ble oppnådd hos pasienter som fikk en ellers «optimal» medikamentell behandling, og at effekten i prinsippet var lik ved idiopatisk og iskemisk kardiomyopati. Kronisk immunaktivering synes å kunne representere et felles sluttstadium ved alvorlig hjertesvikt og kan være gjenstand for intervensjon uansett etiologi. I tillegg ble det observert få bivirkninger som gjennomgående var milde, og ingen måtte trekke seg pga. uønskede effekter.

I gjennomsnitt økte venstre ventrikkle-ejeksjonsfraksjon med fem prosentpoeng et-

ter en behandlingstid på seks måneder med intravenøs immunglobulin. Bedring av ejeksjonsfraksjon på fem prosentpoeng må anses å være klinisk relevant. Tilsvarende effekt kan forventes ved bruk av betablokkere (34), og effekten er større enn det som kan forventes ved bruk av ACE-hemmere (antatt økning ca. to prosentpoeng) og digitalis (antatt økning ca. fire prosentpoeng) (35). Imidlertid hadde de fire pasientene med den laveste ejeksjonsfraksjonen tilsynelatende ingen effekt av immunglobulin. Dette kan til dels ha sammenheng med at sykdommen har vart over lengre tid hos disse, men kan også innebære at sykdommen på et stadium blir irreversibel. Slike forhold må avklares i fremtiden.

Et hovedfunn i vårt arbeid var at bedringen av ejeksjonsfraksjonen var korrelert til økt nivå av de antiinflammatoriske mediatorne IL-10, IL-1Ra og løselige TNF-reseptorer. Immunglobulin har flere kjente virkningsmekanismer som kan forklare bedringen ved hjertesvikt, inkludert hemmet Fas-mediert apoptose (36) og redusert adhesjon av hvite blodceller til endotel (37). Imidlertid tyder våre funn på at modulering av cytokinnettverket i en antiinflammatorisk retning er en sentral virkningsmekanisme. IL-10, IL-1Ra og løselige TNF-reseptorer

har alle antiinflammatorisk effekter som kan være av betydning ved utvikling av hjertesvikt (11). Behandling med IL-10 er nylig vist å motvirke utvikling av arteriosklerose og myokarditt i musemodeller (38, 39), og blokade av TNF_{α} og IL-1 β ved løselige TNF-reseptorer og IL-1Ra kan motvirke den uheldige effekten av disse cytokinene på myokard. Hvorvidt den «cytokinprofilen» som oppnås med immunglobulin er bedre enn det som kan oppnås med «ren» TNF_{α} -blokade gjenstår å vise.

Konklusjon

Vi har vist at immunmodulerende behandling med intravenøs immunglobulin hos pasienter med kronisk hjertesvikt påvirker cytokinnettverket i antiinflammatorisk retning. Denne effekten var assosiert med bedret venstre ventrikkelfunksjon. Vi mener nødvendigvis ikke at intravenøs immunglobulin representerer den optimale form for immunmodulerende terapi ved hjertesvikt. Videre studier av patogenesen ved hjertesviktutvikling vil etter all sannsynlighet føre frem til enda mer spesifikke former for terapi rettet mot de mest sentrale aktørene i immunpatogenesen ved denne tilstanden. Studien støtter imidlertid antakelsen om at immunologiske og inflammatoriske prosesser er sentrale i patogenesen ved hjertesvikt. Den peker også på et potensial for immunmodulerende behandling i tillegg til konvensjonell hjertesviktbehandling. Det gjenstår imidlertid å teste dette og andre immunmodulerende medikamenter i større undersøkelser hvor man også ser på dødelighet.

Litteratur

1. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand J-B, Bies RD, Young JB et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704–11.
2. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 964–71.
3. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1201–6.
4. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 423–7.
5. Aukrust P, Ueland T, Muller F, Andreassen AK, Aass H, Kjekshus J et al. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998; 97: 1136–43.
6. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Pariliti-Eiswirth S, Hayes FA, Blosch CB et al. Safety and efficacy of a soluble p75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, Etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999; 99: 3224–6.
7. Stiehm R, Ashida E, Silan CM, Kim KS, Win-

ston DJ, Haas A et al. Intravenous immunoglobulins as therapeutic agents. *Ann Intern Med* 1987; 107: 367–82.

8. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, Trost MK, Villaneuva FS, Demiris AJ et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 2476–8.

9. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Andreassen AK, Ihlen H, Simonsen S et al. Effect of immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in chronic congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 220–5.

10. Andreassen AK, Nordøy I, Simonsen S, Muller F, Frøland S, Gullestad L et al. Levels of soluble adhesion molecules in congestive heart failure and after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 604–8.

11. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 376–82.

12. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998; 274: R577–R595.

13. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993; 92: 2303–12.

14. Hopkirk JAC, Uhl GS, Hickman JR, Fisher J, Medina A. Discriminant value of clinical and exercise variables in detecting significant coronary artery disease in asymptomatic men. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 887–94.

15. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Demetris J, Feldman AM. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha causes lethal myocarditis in transgenic mice. *J Cardiac Failure* 1997; 3: 117–24.

16. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97: 1382–91.

17. Kunisada K, Hirota H, Fujio Y, Matsui H, Tani Y, Yamauchi-Takahara K et al. Activation of JAK-STAT and MAP kinases by leukemia inhibitory factor through gp130 in cardiac myocytes. *Circulation* 1996; 94: 2626–32.

18. Hirota H, Yoshida K, Kishimoto T, Taga T. Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4862–6.

19. Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1996; 98: 2854–65.

20. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3C): 31–8.

21. Aukrust P, Berge RK, Ueland T, Aaser E, Damås JK, Brunsvig A et al. Interaction between chemokines and oxidative stress-possible pathogenic role in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 485–91.

22. Damås JK, Eiken HG, Øie E, Bjerkeli V, Yndestad A, Ueland T et al. Myocardial expression of CC- and CXC-chemokines and their receptors in human end-stage heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 778–87.

23. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Fink MP, Visner MS. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs. *J Clin Invest* 1992; 90: 389–98.

24. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321: 280–7.

25. Mann DL, Lee-Jackson D, Yokoyama T. Tu-

mor necrosis factor alpha and cardiac remodeling. *Heart Failure* 1995; 11: 166–76.

26. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res* 1997; 81: 627–35.

27. Behr TM, Wang X, Aiyar N, Coatney RW, Li W, Koster P et al. Monocyte chemoattractant protein-1 is upregulated in rats with volume-overload congestive heart failure. *Circulation* 2000; 102: 1315–22.

28. Kolattukudy PE, Quasch T, Berges S. Myocarditis induced by targeted expression of the MCP-1 gene in murine cardiac muscle. *Am J Pathol* 1998; 152: 101–11.

29. Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, Espevik T, Yee G, Vagelos R et al. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2061–7.

30. Gullestad L, Ueland T, Brunsvig A, Kjekshus J, Simonsen S, Frøland SS et al. Effect of beta-blockade on cytokine levels in chronic heart failure—a substudy in the MERIT-HF trial. *Am Heart J* 2001; 141: 418–21.

31. Kapadia S, Torre-Amione G, Yokoyama T, Mann DL. Soluble TNF binding proteins modulate the negative inotropic properties of TNF-alpha in vitro. *Am J Physiol* 1995; 268: H517–H525.

32. Smith SC, Allen PM. Neutralization of endogenous tumor necrosis factor ameliorates the severity of myocin-induced myocarditis. *Circ Res* 1992; 70: 856–63.

33. Yamada T, Matsumori A, Sasayama S. Therapeutic effect of anti-tumor necrosis factor-alpha on the murine model of viral myocarditis induced by encephalomyocarditis virus. *Circulation* 1994; 89: 846–51.

34. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholz-Varley C, Ocampo ON et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2645–51.

35. Captopril Multisenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 755–63.

36. Viard I, Wehrli P, Schneider P, Holler P, Salomon D, Hunziker T et al. Inhibition of toxic necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490–3.

37. Vassilev TL, Kazatchkine MD, Van Huyen JP, Mekrache M, Bonnin E, Mani JC et al. Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use (intravenous immunoglobulin, IVig). *Blood* 1999; 93: 3624–31.

38. Nishio R, Matsumori A, Shioi T, Ishida H, Sasayama S. Treatment of experimental viral myocarditis with interleukin-10. *Circulation* 1999; 100: 1102–8.

39. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 85: 17–24.

Risiko for plutselig død



Malik M, red

Risk of arrhythmia and sudden death

412 s, tab, ill. London: BMJ Books, 2001. Pris GBP 125
ISBN 0-7279-1581-9

Målgruppen er kardiologer, og boken gir en oversikt over de ufullkomne metoder vi i dag har til å forutsi hvem som vil få hjertestans. De 38 kapitlene har forskjellige forfattere. Mange kommer fra redaktørens forskningsmiljø ved St. George's Hospital i London. Et lite antall er amerikanske bidragsyttere, men flertallet er med rette, europeiske.

Den vanligste definisjon av plutselig død er naturlig død innen første time etter at symptomer opptrer, hos en person hvor tidspunkt og dødsårsak er uventet. De fleste slike dødsfall skjer imidlertid hos personer som ikke har spesielt høy risiko. ICD (implantert kardioverterdefibrillator) er en god behandling for høyrisikanter som er blitt reddet fra en ventrikelflimmer, eller slike som har hatt annen malign ventrikkelarytmi, men problemet er å identifisere de som trenger slik behandling i den store gruppen med mildere risiko. Videre omhandler boken metoder som 12-kanals-EKG, 24-timers-EKG-registrering og arbeids-EKG, samt mer sofistikerte målinger av elektrisk instabilitet som senpotensial-EKG, hjertefrekvensvariabilitet, dispersjon av QT-tid og T-bølgedynamikk samt registrering av monofasiske aksjonspotensialer og programmert stimulering. I nest siste del tar forfatterne opp de kliniske studier hos pasientgrupper med koronarsykdom, kardiomyopati og hjertesvikt, samt hos antatt friske idrettsfolk. Til slutt omhandles de temmelig skuffende medikamentelle studier for å forebygge plutselig død, der bare betablokade og i noen grad amiodaron er virksomme. Også de store defibrillatorstudiene gjennomgås. Status i dag er at vi ikke har screeningmetoder som er gode nok til at vi kan blinke ut pasienter som vil tjene på implantasjon før de har hatt (og overlevd) sin første arytmiepisode. Boken tar opp litt om atrieflimmer, mens det virker litt vilkårlig at risikoen for andre arytmier ikke er med.

Alt i alt er dette en grei bok som gir oversikt over et vanskelig felt. Problemet er at de spesielt interesserte har originallitteraturen, og feltet er ikke så avklart at den vanlige kliniker trenger bakgrunnsinformasjonen før det har skjedd et gjennombrudd i risikoanalysene for plutselig død. Det kan imidlertid snart komme.

Knut Gjesdal
Arytmisenteret
Ullevål sykehus