

## Immunmodulerende behandling ved hjertesvikt – effekt eller ei?

I Tidsskriftet nr. 16/2001 skriver Lars Gullestad og medarbeidere en spennende og meget leseverdige artikkel om immunmodulerende behandling ved hjertesvikt (1). Artikkelen baserer seg på et klinisk arbeid hvor man har randomisert 40 hjertesviktpasienter til immunglobulin eller placebo og målt effekter på hjertets ejejsjonsfraksjon og diverse andre parametere, inkludert hemodynamiske målinger som lungearterietrykk og fyllingstrykk. Dette arbeid er også en egen internasjonal publikasjon (2), og det er all grunn til å gratulere forfatterne med et spennende arbeid.

I diverse figurer er det angitt signifikanssymboler for endringer fra start til slutt i behandlingsgruppen, mens dette ikke er tilfellet for kontrollgruppen. Man får da et klart inntrykk av at behandlingen må ha hatt effekt, f.eks. på hjertets ejejsjonsfraksjon. I det norske sammendraget sies det også at intravenøst immunglobulin bedret trykket i det lille kretsløp, mens det forble uendret i placebogruppen.

Men når man foretar en randomisert studie med en behandlingsgruppe og en kontrollgruppe, er jo hele poenget å teste om det er noen forskjell i behandlingseffekt mellom de to gruppene. Dette kan gjøres med variansanalyse, eller aller enklest (når det bare er målinger på to tidspunkter) med en uparet t-test som sammenlikner de to gruppene differanser fra start til slutt. Resultatet av en slik test kan ofte vise at det ikke er signifikant forskjell mellom gruppene, selv om endringen innad i behandlingsgruppen er større og for den saks skyld signifikant.

I Gullestad og medarbeideres artikkel er det ikke angitt om slike sammenliknende analyser er utført, og i så fall hva resultatet er. Leser man derimot originalartikkelen i *Circulation*, kommer det frem at forskjellen i effekt på ejejsjonsfraksjonen ikke er signifikant ( $p = 0,08$  for venstre ventrikel). Trykket i det lille kretsløp endres like mye i begge gruppene ( $-3$  mm Hg) uten noen trend til fordel for behandlingen ( $p = 0,93$ ). Når man ikke viser signifikant gruppeforskjell, betyr det jo at behandlingseffekten ikke er dokumentert, og dette bør vel forfatterne presisere også overfor Tidsskriftets lesere. Utsagnet om effekt på trykket i det lille kretsløp er direkte misvisende. Det er vel også diskutabelt om det er grunnlag for en større diskusjon om mekanismer for forbedring av ejejsjonsfraksjonen og korrelasjoner mellom slik forbedring og inflammatoriske mediatorer når man ikke har lyktes med å påvise at behandlingen er signifikant bedre enn placebo.

Selv om man henviser til originalartikkelen hvor tallene står å lese, fortjener vel også Tidsskriftets lesere en nøktern og vitenska-

pelig fremstilling. Man må nesten lure på om redaksjonen har mistet sin kritiske sans, eller glemt å lese originalartikkelen.

Oslo

Tor Ole Klemsdal

### Litteratur

1. Gullestad L, Aass H, Andreassen AK, Ihlen H, Simonsen S, Kjekshus J et al. Immunmodulerende behandling ved avansert hjertesvikt – effekt av intravenøst immunglobulin. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1902–7.
2. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Andreassen AK, Ihlen H, Simonsen S et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 103: 220–5.

### L. Gullestad og medarbeidere

svarer:

Tor Ole Klemsdal kritiserer vår artikkel for å være unøyaktig i bruk av statistikk og hevder at vi gir inntrykk av at intravenøst immunglobulin har større effekt enn det som kan utledes av våre data.

Hensikten med artikkelen var å peke på immunmodulering som et helt nytt behandlingsprinsipp ved hjertesvikt. Vi valgte å gjøre dette i en oversiktsartikkel hvor vi også belyste temaet med henvisning til eget publisert arbeid (1). Det var på ingen måte vår hensikt å gi en fullstendig gjennomgang av vår originalartikkel, men vi valgte flere steder å referere til denne.

Vi er helt enige i at vurderingen av en behandlingseffekt i hovedsak bør vektlegge forskjeller i endringer mellom behandlings- og kontrollgruppen. Som det går frem av originalartikkelen (1) var hovedmålet med studien å undersøke om intravenøst immunglobulin underlerte den inflammatoriske cytokindysbalansen ved kronisk hjertesvikt. For dette primære endepunktet var funnene helt entydige, med signifikante forskjeller i endringer mellom de to gruppene, med en økning av antiinflammatoriske mediatorer i intravenøst immunglobulin-gruppen. Som sekundære endepunkter ønsket vi å studere om den antiinflammatoriske effekten var assosiert med bedring av kliniske og hemodynamiske parametere. Hvis man bruker forskjeller mellom endringer i gruppene som eneste kriterium, er det kun pro-ANP og maksimal arbeidskapasitet som viser signifikante forskjeller. For ejejsjonsfraksjon som den viktigste hemodynamiske parameteren var det imidlertid en klar tendens til effekt av intravenøst immunglobulin, med økning på 5% i behandlingsgruppen ( $p < 0,01$ ), ingen økning i placebogruppen og en p-verdi på 0,076 når man sammenliknet forskjeller i endringer. Man kan selvsagt velge å forkaste disse funnene fordi det ikke var noen signifikant forskjell i endringer. Som kjent kan imidlertid viktige biologiske prinsipper skjule seg bak statistisk ikke-signifikante forskjeller.

Selv om studien på ingen måte viser at intravenøst immunglobulin er førstevalgsbehandling ved hjertesvikt, noe vi heller aldri har hevdet, viser den potensialet i immunmodulerende behandling som et helt nytt behandlingsprinsipp ved tilstanden.

Ved klinisk utprøving av behandlingsformer innen hjertemedisin og annen klinisk medisin er det nødvendig med omfattende studier med harde kliniske endepunkter. I innledende faser er også mindre pilotstudier, som kan vise potensialet i helt nye behandlingsprinsipper, av stor betydning. Etter vår mening er studien om intravenøst immunglobulin et eksempel på dette. Studien peker på muligheten for immunmodulerende behandling i tillegg til konvensjonell hjertesviktbehandling. Det gjenstår imidlertid å teste intravenøst immunglobulin og andre immunmodulerende medikamenter i større undersøkelser hvor man også ser på dødelighet.

Oslo

Lars Gullestad  
Svein Simonsen  
Stig S. Frøland  
Pål Aukrust

### Litteratur

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

## Sportsdykking – det går ofte galt

I Tidsskriftet nr. 17/2001 lar redaktøren professor emeritus Otto I. Molvær omtale farene ved sportsdykking på lederplass (1). Ved bruk av det beste tilgjengelige tallmateriale for sportsdykkeraktiviteten i Norge estimerer Molvær risikoen til ett dødsfall per 100 000 dykk og ett tilfelle av trykkfallssyke per 10 000 dykk, men konkluderer overraskende med at «det vil helst gå godt».

Det går som oftest godt helt til det går galt, spesielt når man lar seg villedes av tilgjengelig tallmateriale på denne måten, eller distanserer seg fra og lar være å ta stilling til omfanget av problemet. Det overlater Molvær til andre. Primært må man ta utgangspunkt i sportsdykkerpopulasjonen og estimere hvor mange dykkerrelaterede dødsfall man har per år blant alle som bedriver denne aktiviteten. Sekundært kan man så analysere om dykkeintensitet, utstyrbruk, opplæring, prosedyrer og andre faktorer har betydning. Først ved sammenlikning med risiko knyttet til andre aktiviteter vil angivelse av dødsfall i forhold til aktivitetsnivået være av interesse.

Sportsdykkerpopulasjonen i Norge utgjøres av ca. 25 000 aktive sportsdykkere som i gjennomsnitt gjør ca. 20 dykk per år, eller totalt 500 000 dykk per år (1). Med 5–10