

## 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 glemte 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 dykkerrelaterte 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

dødsfall i året får vi da 2–4 dødsfall per 10 000 sportsdykkere og 20–40 tilfeller av trykfallssyke per 10 000 sportsdykkere. Omtrent en tredel av tilfellene av trykfallssyke oppstår etter dykk som har vært innenfor såkalte anerkjente dykke- og dekompressjonsprosedyrer. Tre firedeler av tilfellene er trykfallssyke med cerebral affeksjon, hvorav en stor andel får nevrologisk sekvele med kronisk sykdom. En japansk studie anslår dødsrisikoen ved sportsdykking til 1,7 dødsfall per 100 000 timer utført aktivitet, noe som er ca. 50 ganger risikoen ved bilkjøring (2).

Vi er enige om at her er mye ugjort, og at vi vet for lite om risikofaktorer ved dykking. Videre studier vil nødvendigvis kreve et nært samarbeid med utøvere og leverandører av utstyr og kurspakker. Dette arbeidet vil bli meget vanskelig så lenge disse gruppene ikke erkjenner den særdeles høye risikoen for dykkerrelatert dødsulykke og sykdom som et problem. I en slik situasjon må ikke den medisinske ekspertisen i dykkemedisin bagatellisere problemet med at det «vil helst gå godt», og ensidig sette søkelyset på tuba Eustachii funksjon som hovedproblemet ved dykking, selv om den også er viktig.

Bergen

Einar Thorsen  
førsteamanuensis  
Institutt for indremedisin  
Universitetet i Bergen

#### Litteratur

1. Molvær OI. Sportsdykking. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2000.
2. Ikeda T, Ashida H. Is recreational diving safe? Undersea Hyperbaric Med 2000; 27 (suppl): 52.

#### O.I. Molvær svarer:

Einar Thorsen sin reaksjon på artikkelen min undrar meg. Eg skjønner ikkje at det kan lesast som distansering frå og bagatellisering av helseproblem ved dykking, eller at eg lar vere å ta stilling til omfanget. Eg meiner heller ikkje at eg er blitt villeia av tilgjengeleg talmateriale. Dykkelegar med brei, praktisk røynsle eg har drøfta det med, har heller ikkje oppfatta artikkelen min slik. Thorsen veit godt at eg i ein mannsalder i skrift og tale har prøvd å redusere helseskadane ved dykking gjennom nærkontakt med dei fleste dykkemiljøa, både ved undervisning i dykkemedisin og ved behandling av dykkeskadar.

At eg som otolog påpeikar det faktum at øyreskade er hyppigaste medisinske problemet ved dykking, bør lungelegen Thorsen kunne akseptere.

Eg har aldri prøvd å skjule at det å dykke representerer ein viss helserisiko, og jamvel dødsrisiko. Eg har sjølv på eit hengande hår sloppet frå katastrofal utgang av eit dykk. Men det har likevel gått godt gjennom 30 år. Det vil heldigvis helst gå godt. Risikoåtfærd

kjem vi aldri forbi. Eg kjenner til og med folk som røykjer! Thorsen refererer i sitt innlegg ei japansk undersøking som syner større dødsrisiko ved sportsdykking enn ved bilkjøring. Det blir ei samanlikning mellom noko mange oppfattar som risikoåtfærd, sportsdykking, med noko dei fleste ikkje oppfattar som risikoåtfærd, bilkjøring. Om tilhøva i Japan er samanliknbare med våre, er eit anna spørsmål. Det kunne ha vore interessant å samanlikne det mange oppfattar som to ulike risikoåtfærd: sportsdykking og røyking. Eg innser likevel at det metodisk ville vere vanskeleg å vege desse to mot ein annan. Til sist kjem ein ikkje utanom det faktum at det er livsfarleg å leve; ein kjem aldri levande frå det.

Førde

Otto Inge Molvær

## Om sport, medaljer og matematikk

I Aftenpostens morgenutgave for 16.7. 2001 finnes nederst på side 4 en liten notis på 12 enspalters linjer med tittelen *Tok medaljer i matte-OL*. Der berettes det at i den internasjonale matematikkolympiaden i USA for elever i den videregående skole tok Norge sølv- og bronsemedalje. Den første gikk til David Kunszenti-Kovacs, og den andre til Odd Jostein Mykland Tveitastøl, og David var den beste nordiske deltaker. I laget var vidare Matias Holte, Magnus Kristiansen, Børge Mikkelsen og Rune Valle. Det deltok 473 ungdommer fra 83 land. Det var ingen bilder, intervjuer eller annet oppslag som henledet oppmerksomheten på den lille notisen.

Jeg skulle ta meget feil om ikke overskriftene, plasseringen, billeddekningen i fete farger og blomstrende ord om Norges fortreffelighet ville ha prydet sportssiden hvis det gjaldt en internasjonal sportsgren, f.eks. dagens mani: golf og fotball.

Den åndelige sportsgren, den matematiske vitenskap, så vel som andre basalvitenskaper som fysikk og kjemi, danner grunnlaget for bl.a. den medisinske vitenskap. Den har skaffet oss tallrike avgjørende fremskritt i oppklaring og behandling av en rekke sykdommer. Og flere vil følge, ikke minst som resultat av det nyeste hjelpemiddel, genteknologien. Men ikke av seg selv! Det må skapes en allmenn holdning til vitenskap som går ut på at vitenskap ikke bare er nyttig, men *nødvendig*. Det er denne innstilling som mangler i Norge. Politikerne har vist det ved sine ynkelige bevilgninger til forskningsformål. Pressen er ikke meget bedre, jf. omtalen av de glimrende resultater disse unge – som representerer vår fremtid – har prestert i *sin* idrett.

Uten en klar holdningsendring hos det norske folk, hos våre politikere spesielt, vil Norge fortsette den tilbakegang vi har hatt

de siste 15–20 år og som har ført oss til en klar jumboplass blant de nordiske land – til tross for at vi er rikest av dem alle. Det blir en tøff oppgave for politikerne å bremse grådighetskulturen slik at det blir økonomisk mulig å rette opp de skader som er skjedd.

Men håpet er ikke stort – å vinne valget er størst.

Sandvika

Helge Stormorken