

Ingen positiv effekt av terapeutisk nedkylning vid hjärntrauma

Kort rapport

Lars Werkö
professor, Statens beredning för
medicinsk utvärdering (SBU),
Stockholm

II En stor del av de framsteg som gjorts inom medicinen under det tjugonde århundradet är baserad på studier som gjorts i laboratorier på modeller av olika slag – experimentdjur, cellkulturer eller olika vävnader. Den underförstådda förutsättningen har varit att de resultat som åstadkommit i dessa modeller kan tillämpas på människa, och speciellt på det specifika sjukdomstillstånd som modellerna avsett att efterlikna. I fall efter fall har det emellertid visat sig – även i de sammanhang där modellerna verkat perfekt efterlikna ett sjukligt tillstånd hos patienter – att det inte gått att bekräfta resultatet när metoden tillämpats i väl kontrollerade kliniska studier. Detta har varit så mycket mer frustrerande när man tyckt sig finna positiva resultat i preliminära men ofta begränsade studier i mindre patientserier. Denna bistra verklighet har emellertid så småningom gått upp för vetenskapssamhället, som i allt större omfattning accepterat att det är först när en ny metod – för diagnostik eller behandling – studerats i adekvata kliniska undersökningar, med gott resultat, som den nått det stadium att den kan rekommenderas för användning i rutin-sjukvården. Denna utveckling har som följd fått den filosofi som under benämningen »evidence based medicine» nu sprids i den medicinska världen.

Detta betyder inte att alla ställer upp på kravet att studier måste göras i kliniska material innan en ny metod accepteras. Det är därför viktigt att registrera alla undersökningar som visar att man inte kan dra slutsatser till patienter från aldrig så goda resultat i experimentella laboratorier. Ett nytt sådant exempel har just publicerats [1, 2].

Hypotermi bra hos försöksdjur

Moderat generell hypotermi hade visats minska hjärnödem och öka överlevnaden vid framkallade skador av hjärnbarken hos experimentdjur [3]. I enstaka undersökningar hade man visat att nedkylning av patienter med hjärnskador medförde en förbättrad prognos. Teoretiska överväganden pekade i samma riktning, varför många kliniker hade uppfattningen att nedkylning var den be-

handlingsmetod som skulle tillämpas vid trauma mot hjärnan.

Inte visat hos patienter

En amerikansk grupp av neurologer och neurokirurger var emellertid förutseende nog att påbörja en randomiserad kontrollerad undersökning av effekten av nedkylning till cirka 33 grader vid akuta hjärnskador [1]. Man siktade på ett patientantal av 500 patienter i åldrar mellan 16 och 65 år med icke penetrerande traumatisk hjärnskada, som randomiserades till nedkylning eller till konventionell behandling. Studien avbröts efter det att man rekryterat 392 patienter eftersom man då inte funnit någon positiv effekt av behandlingen. Då var 193 patienter randomiserade till konventionell behandling och 199 till denna plus nedkylning. Patienterna randomiserades till den experimentella gruppen eller till kontrollgruppen inom $4,3 \pm 1,1$ respektive $4,1 \pm 1,2$ timmar efter skadan. Den tid som förflöt från skadan till dess måltemperaturen av 33 grader uppnåtts var i medeltal $8,4 \pm 3,0$ timmar. Nedkylningen bibehölls i 47 timmar med en uppvärmningsperiod av 18 timmar med relativt stor spridning.

Kontroll med olika prognostiska faktorer eller andra kliniska data visade att de två grupperna var jämförbara. Åldern var 32 respektive 31 år, Glasgow coma scale 5,8 respektive 5,6. Hypotension förelåg i 24 respektive 32 procent. Ett generellt skademått, med skadegrad från ett till sex, där de tre svåraste skadorna adderas och kvadreras, var 28, med jämförbar spridning i bägge grupperna.

Tio procent av patienterna med hypotermi och tre procent av kontrollgruppen hade uttalt blodtrycksfall till ett medeltryck under 70 mm Hg. I hypotermigruppen var andelen sjukhusdagar med någon komplikation 78 ± 22 procent, i kontrollgruppen 70 ± 29 procent. Denna skillnad var starkt statistiskt signifikant ($P=0,005$). Ett stort antal laboratoriedata bestämdes utan att man fann några tecken på att patienter som behandlats med hypotermi skulle ha vunnit något på behandlingen.

Dödligheten var 28 procent i hypotermigruppen och 27 procent i kontrollgruppen. Det förelåg inte någon skillnad mellan grupperna i fråga om neuropsykologiska eller andra neurologiska test. Åldern spelade roll för resultatet, med sämre tillstånd för patienter över 45 års ålder. De äldre patienterna visade sämre kliniskt tillstånd i hypotermigruppen än i kontrollgruppen. När man försökte re-

latera graden av nedkylning till resultatet visade det sig att temperatur under 35 grader medförde sämre resultat. Temperatur över denna gräns hade ingen effekt på patienternas tillstånd.

Fyra väsentliga resultat

I en åtföljande ledare betonar Narayan [2] vikten av att genomföra studier som denna innan en metod införs i rutinen, hur väl laboratoriedata eller teoretiska överväganden än må stödja behandlingsfilosofin. Han finner att undersökningen givit fyra väsentliga resultat.

- Äldre patienter utsätts för större risker med nedkylning.
- Patienter som är nedkylda när de anländer till behandlingsavdelningen skall inte värmas upp snabbt.
- Sådana patienter förefaller ha större skador och sämre prognos.
- Det är trots allt möjligt att hypotermi skulle kunnat ha en positiv effekt om den satts in tidigt; detta är dock knappast möjligt i rutinsjukvård.

Ytterligare en erfarenhet av denna studie är att den var möjlig att genomföra endast genom att en etisk kommitté gav tillstånd att randomisera patienter utan att informerat samtycke förelåg. Detta förekom i 38 procent av fallen utan att anhöriga eller patienter klagat i efterhand.

Referenser

1. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63.
2. Narayan RK. Hypothermia for traumatic brain injury – a good idea proved ineffective. *N Engl J Med* 2001;344:602-3.
3. Fay T. Early experiences with local and generalized refrigeration of the human brain. *J Neurosurg* 1959;16:239-60.