

# Oviss effekt av nedkylning efter hjärtstopp

Fortfarande finns inte alla svar på hur patienter bäst behandlas efter ett hjärtstopp; om nedkylning bör ske och i så fall till vilken temperatur. Nya riktlinjer är på väg under 2015.

**NIKLAS NIELSEN**, med dr, överläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Helsingborgs lasarett; Lunds universitet, niklas.nielsen@med.lu.se

**SUNE FORSBERG**, med dr, överläkare, medicinska intensivvården, Södersjukhuset, Stockholm

**HANS FRIBERG**, docent, överläkare, anesthesi- och intensiv-

vårdskliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

**PER NORDBERG**, med dr, specialläkare, verksamhetsområde kardiologi, Södersjukhuset, Stockholm

**STEN RUBERTSSON**, professor, överläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Hjärnan är det organ som är mest känsligt för den globala ischemi som uppkommer vid hjärtstopp. Inom få minuter påbörjas skadliga processer som kan leda till cell- och vävnadsundergång om inte blodflödet återkommer. Hos dem som återfår cirkulation efter hjärt-lungräddning uppstår dessutom ett flertal skadliga processer i samband med reperfusion av ischemisk vävnad. Sammantaget leder detta till förändrad cellsignalering, aktivering av fria syreradikaler, inflammation och celldöd. Bland de patienter som återfått cirkulation, lagts in på intensivvårdsavdelning och behandlats med modern intensivvård är risken att avlida minst 50 procent [1].

Under decennier har forskare försökt identifiera läkemedel och behandlingsstrategier som skulle kunna minska hjärn-skademekanismerna vid hjärtstopp, men få positiva resultat har presenterats. Nedkylning till temperaturer under kroppens normaltemperatur är den intervention som djurexperimentellt visat sig vara mest lovande. Ju djupare nedkylning, desto mer skydd, men omvänt ökar risken för biverkningar och skada vid lägre temperaturer. Om nedkylningen påbörjas redan före ischemi och reperfusion syns de starkast skyddande effekterna, vilket utnyttjats kliniskt bland annat inom hjärt-kärlkirurgi med kontrollerat kortvarigt cirkulationsstopp. Djurexperiment har emellertid även visat skyddande effekt om nedkylningen påbörjats under timmarna efter reperfusionen, och det finns data som tyder på att en förlängd nedkylningsperiod skulle kunna kompensera för en senare start [2]. Dessa fynd motiverade studier av nedkylning på patienter som haft hjärtstopp även om behandlingen inleddes flera timmar efter hjärtstoppet och ankomst till sjukhus [3].

»Ju djupare nedkylning, desto mer skydd, men omvänt ökar risken för biverkningar och skada vid lägre temperaturer.«



Foto: Fotolia/BL Bildbyrå

År 2002 publicerades två kliniska studier i New England Journal of Medicine, som båda visade en positiv effekt av nedkylning till 32–34°C under 12–24 timmar efter återkomst av cirkulation hos patienter som fått hjärtstopp utanför sjukhus med ventrikelflimmer som första rytm. Effekten som påvisades motsvarade att endast mellan sex och sju patienter behövde behandlas för att ytterligare en patient skulle överleva med god neurologisk funktion [4, 5]. Dessa fynd medförde att nedkylning infördes i klinisk praxis i stora delar av världen, och Sverige var bland de länder som tidigast nådde en bred uppslutning runt behandlingen. Det fanns dock farhågor att kylbehandlingen skulle kunna innebära att fler överlevde med bestående neurologiska funktionsnedsättningar. Bland annat av denna anledning tog svenska forskare initiativ till att skapa ett kliniskt register, Hypothermia network registry, för att följa effekten av implementeringen av kylbehandling. Farhågorna besannades ej – nio av tio överlevare hade en god neurologisk funktion [1] – men samtidigt uppstod nya funderingar i och med att registermaterialet analyserades. Bland annat kunde registerdata inte påvisa några samband med förbättrad neurologisk funktion om nedkylningen påbörjades tidigare eller om måltemperaturen nåddes snabbare. Det fanns dessutom de som menade att behandlingen införts alltför snabbt utan att adekvata studier hade blivit genomförda, och SBU rekommenderade att nedkylning endast skulle användas inom

## ■ SAMMANFATTAT

**När hjärtat stannar** utsätts kroppens vävnader för upphävt blodflöde och upphävd syrgasleverans, så kallad ischemi.

**Hjärnan är det organ** som är mest känsligt för denna ischemi.

**Bland de patienter** som återfått cirkulation, lagts in på intensivvårdsavdelning och behandlats med modern intensivvård är ris-

ken att avlida minst 50 procent. **Nedkylning till** temperaturer under kroppens normaltemperatur är den intervention som djurexperimentellt visat sig vara mest lovande.

**Ju djupare nedkylning**, desto mer skydd, men omvänt ökar risken för biverkningar och skada vid lägre temperaturer.

kliniska studier [6, 7]. Internationellt rekommenderades dock nedkylning av American Heart Association (AHA), European Resuscitation Council (ERC) samt i princip alla nationella resuscitationsråd [8-10]. Cochrane publicerade rekommendationer för användandet av kylbehandling till 32–34 °C både 2009 och 2012 [11].

### Översikt konstaterade låg bevisnivå

De två vägledande studierna från 2002 hade endast inkluderat hjärtstopp som var associerade med prognostiskt gynnsamma faktorer, till exempel ventrikelflimmer som första rytm, vittnen på plats eller förmodad kardiell genes. Detta medförde att endast en liten andel av alla patienter som fått hjärtstopp kunde inkluderas i studien (den viktigaste studien exkluderade 93 procent av patienterna med hjärtstopp som kom till akuten). Internationella riktlinjer rekommenderade därför inledningsvis kylbehandling endast till denna begränsade population. Trots avsaknad av tydliga bevis skedde en indikationsglidning, vilken medförde att nedkylning kliniskt började användas för fler patienter med hjärtstopp. Detta tillvägagångssätt kan vara teoretiskt motiverat, men det förblev oklart om nyttan skulle vara lika övertygande med vida behandlingsindikationer.

I en systematisk översikt från 2010 sammanfattades återigen bevisläget för nedkylning efter hjärtstopp, och slutsatsen var att bevisläget fortfarande var på en låg nivå (enligt evidensgraderingssystemet GRADE), att den optimala behandlingstemperaturen inte var identifierad och att det undersökta antalet patienter i publicerade kliniska studier var för litet (sammanlagt 478 patienter) [12]. En av de starkaste invändningarna mot de tidigare studierna var att en betydande andel av patienterna i dessa studiers kontrollgrupper utvecklade feber, vilket är vanligt hos patienter som förblir medvetslösa efter hjärtstillestånd, och feber har i observationsstudier varit förenat med sämre utfall [13].

### Tongivande svensk forskning

Svensk forskning har under det senaste decenniet varit tongivande inom hjärtstoppområdet, och två forskargrupper har försökt adressera en del av de obesvarade frågorna rörande nedkylning. I pilotstudien PRINCE med 200 patienter [14] undersöktes om tidigt insatt nedkylning på platsen för hjärtstoppet, initierad under pågående hjärt-lungräddning med en metod som riktar sig primärt mot att kyla hjärnan, skulle visa positiva effekter. Studien, som använde en kylmetod där aerosol av syrgas/kylmedel gavs via nasofarynx, visade att patienterna snabbare nådde måltemperatur, men med avseende på överlevnad med god neurologisk funktion var studien neutral. En subgrupp identifierades emellertid, där det fanns signaler att den tidiga nedkylningen kunde vara gynnsam [14]. För att vidare undersöka detta fynd utformades en uppföljande överlevnadsstudie, PRINCESS-studien, som nu pågår under ett par år och beräknas vara klar under 2015 [15].

Som beskrivet ovan bör en tidig nedkylning ge större skyddande effekt eftersom den kaskad av skadliga processer som sätts igång i och med reperfusionen dämpas. Andra nyligen publicerade studier har dock inte påvisat någon effekt av prehospital kylning, men till skillnad från PRINCE/PRINCESS påbörjades kylbehandlingen i dessa studier efter att patienterna återfått cirkulationen och med andra kylmetoder, främst genom administrering av kalla intravenösa vätskor [16, 17]. Att ge kall vätska i anslutning till ett hjärtstopp har dessutom visat sig ge hemodynamiska biverkningar, såsom ökad risk för nytt hjärtstillestånd samt lungödem.

### Likvärdiga resultat vid 33 och 36 °C

För att öka evidensen för nedkylning och bättre bestämma vilken nedkylningstemperatur som skulle vara mest gynnsam

## »Dock är det rimligt att dra slutsatsen att både djupare (33 °C) och ytligare (36 °C) kylbehandling är förenlig med evidensbaserad medicin ...«

genomfördes mellan 2010 och 2013 en studie, Target temperature management 33 °C versus 36 °C after out of hospital cardiac arrest, även kallad TTM-studien [18]. Denna studie omfattade 950 patienter och 36 sjukhus i 10 länder i Europa och Australien. Inklusionskriterierna i TTM-studien var vidare än i de tidigare studierna och omfattade även patienter med asystoli och pulslös elektrisk aktivitet som första analyserade rytm. Baserat på de registerdata som tidigare samlats in noterades att medelkroppstemperaturen vid ankomst till akuten för patienter med hjärtstopp var 36 °C. Studiedesignen blev därför att hälften av patienterna bibehölls på 36 °C, medan den andra hälften kylades till 33 °C. Genom att hålla temperaturerna strikt kontrollerade undvek man dessutom risken för feberutveckling i bägge grupperna, vilket varit en del i kritiken av tidigare studier. Båda grupperna i TTM-studien sederades och behandlades i respirator under de 36 timmar som temperaturregleringen pågick. Till skillnad från tidigare kylbehandlingsstudier hade TTM strikta protokoll för neurologisk prognostisering och nedtrappning av livsuppehållande behandling, vilket kan ha stor betydelse för utfallet i en studie där interventionen inte kan vara blindad.

Sammantaget var TTM-studien neutral avseende överlevnad och neurologisk funktion. Inte heller avseende biverkningar var resultaten i grupperna signifikant åtskilda. I en post hoc-analys av studien sågs en tendens att patienter i 36 °C-gruppen som ankom till sjukhuset med cirkulatorisk instabilitet klarade sig bättre än de i 33 °C-gruppen [19]. Sammanfattningsvis har TTM-materialet visat att behandling vid antingen 33 °C eller 36 °C ger likvärdiga resultat. Studien har rönt stor uppmärksamhet internationellt, och många sjukhus och regioner förändrar nu sina behandlingsriktlinjer baserat på dess resultat medan andra fortsatt behandlar till 33 °C och avvaktar de kommande nya riktlinjerna.

Det är viktigt att poängtera att man inte kan dra slutsatsen av TTM-studiens resultat att kylbehandling är onödig, eftersom studiens bägge armar innebar aktiv temperaturkontroll till nivåer under kroppens normala. Å andra sidan kan man heller inte tolka studien som ett bevis för att temperaturreglering är gynnsam eftersom det inte fanns någon obehandlad kontrollgrupp. Dock är det rimligt att dra slutsatsen att både djupare (33 °C) och ytligare (36 °C) kylbehandling är förenlig med evidensbaserad medicin, eftersom TTM-studien var neutral. Det är uppenbart att vi fortfarande inte har alla svar för hur patienter som fått hjärtstopp bäst behandlas, och nya studieresultat förväntas inom de närmaste åren. PRINCESS kommer att belysa effekten av tidigt påbörjad kylbehandling, och det pågår randomiserade studier där man bland annat undersöker effekten av förlängd kylbehandling i 48 timmar samt effekten av att kyla patienterna till lägre temperatur än 33 °C. Nya rekommendationer från AHA, ERC och International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) kommer att publiceras under 2015.

### Sammanfattning

Hur ska man då behandla patienter med hjärtstopp avseende nedkylning och temperaturnivå efter dessa nya rön? Vissa sjukhus har valt att invänta riktlinjeprocessen och fortsätta att behandla vid 33 °C medan andra har ändrat till temperaturkontroll vid 36 °C. Det vi kan säga med rådande kunskapsläge är att oavsett val av temperaturnivå så är det viktigt att

poängtera att man inte frångår aktiv temperaturkontroll, respiratorvård och sedering. Nya internationella riktlinjer kommer under 2015.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

#### REFERENSER

- Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(7):926-34.
- Schneider A, Böttiger BW, Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. *Anesth Analg.* 2009;108(3):971-9.
- Marion DW, Leonov Y, Ginsberg M, et al. Resuscitative hypothermia. *Crit Care Med.* 1996;24(2 Suppl):S81-9.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557-63.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;21;346(8):549-56.
- Biber B, Waldenström A. Nya data om hypotermi vid hjärtstopp. Nu gäller det att hålla huvudet kallt! *Läkartidningen.* 2004;101(6):438-9.
- Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. SBU Alert-rapport 2006-02.
- Castrén M, Silfvast T, Rubertsson S, et al; Task Force on Scandinavian Therapeutic Hypothermia Guidelines, Clinical Practice Committee Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive care Medicine. Scandinavian clinical practice guidelines for therapeutic hypothermia and post-resuscitation care after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(3):280-8.
- Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2010;81(10):1305-52.
- Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al; American Heart Association. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardio-pulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122(18 Suppl 3):S768-86.
- Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD004128.
- Nielsen N, Friberg H, Gluud C, et al. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated – a systematic review of randomized trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol.* 2011;151(3):333-41.
- Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med.* 2001;161(16):2007-12.
- Castrén M, Nordberg P, Svensson L, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC Intra-Nasal Cooling Effectiveness). *Circulation.* 2010;122(7):729-36.
- Nordberg P, Taccone FS, Castrén M, et al. Design of the PRINCESS trial: pre-hospital resuscitation intra-nasal cooling effectiveness survival study (PRINCESS). *BMC Emerg Med.* 2013;13:21.
- Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(1):45-52.
- Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2012;40(3):747-53.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2197-206.
- Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, et al; TTM Trial Investigators. The association of targeted temperature management at 33 and 36°C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(9):1210-9.