

Terapeutisk hypotermi etter hjertestans redder flere liv!

Sammendrag

Behandlingen av komatøse hjertestanspasienter etter gjenopprettet spontansirkulasjon har vært vanskelig og ofte lite oppmuntrende. Det er mange som dør, på tross av iherdig innsats og stor ressursbruk. Inntil nylig fantes det ingen dokumenterte tiltak som kunne assosieres med økt overlevelse og bedret livskvalitet. I 2002 ble det imidlertid publisert to randomiserte, kontrollerte studier som begge viste at komatøse hjertestanspasienter behandlet med moderat terapeutisk hypotermi (32–34 °C) i 12–24 timer etter vellykket gjenoppliving, hadde økt overlevelse og bedre hjernefunksjon enn kontrollgruppen. Terapeutisk hypotermi er i dag en internasjonalt anbefalt behandling for komatøse hjertestanspasienter. Metoden belyses og diskuteres i denne artikkelen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 912

Kjetil Sunde

kjetil.sunde@ioks.uio.no
Anestesiavdelingen
Kirurgisk divisjon
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Eldar Søreide

Intensivavdelingen
Akutt klinikken
Sentralsjukehuset i Rogaland

Dag Jacobsen

Akuttmedisinsk avdeling
Medisinsk divisjon

Petter Andreas Steen

Anestesiavdelingen
Ullevål universitetssykehus

Hvert år rammes 6 000–8 000 personer av plutselig, uventet hjertestans i Norge. Brorparten av disse dør, men av dem som skrives ut av sykehus i live, gjenvinnes de fleste sin mentale kapasitet og funksjonsevne (1). De har også tilnærmet like god livsprognose som

de som får hjerteinfarkt uten hjertestans, gjennomsnittlig gjenværende levetid var i en norsk studie 6,5 år (1). Flesteparten av dem som dør i sykehuset etter primært vellykket hjerte-lunge-redning, dør av hjerneskode (2).

Mens tidligere forskning har konsentrert seg om faktorer under hjerte-lunge-redningen, tyder nye studier på at behandlingen i sykehus etter etablert egensirkulasjon i stor grad påvirker resultatet. I en nylig publisert studie fra Norge var overlevelsen hos dem som ble innlagt i hjerteovervåkings-/intensivavdeling etter vellykket resuscitering 56 % i Stavanger og 44 % i Østfold, men bare 36 % i Akershus og 34 % i Oslo (3). En av faktorene som var assosiert med økt overlevelse var lavere kroppstemperatur. Et annet interessant funn var at økt overlevelse ikke var assosiert med dårligere hjernefunksjon hos dem som overlevde, snarere tvert imot (3).

Etter at pasientene har fått gjenopprettet spontansirkulasjonen, er behandlingen ofte tilfeldig og varierer mye mellom sykehus og fra lege til lege (3). Inntil nylig forelå det ingen dokumenterte tiltak som i denne reperfusjonsfasen kunne øke overlevelsen, bedre den neurologiske funksjonen eller begge deler.

Hypotermi og hjertestans

Eksperimentelle studier på dyr har vist at induert hypotermi etter gjenopprettet spontansirkulasjon bedrer overlevelse og neurologisk funksjon (4, 5). Nedkjøling senker metabolismen og reduserer oksygenforbruket, men viktigere er sannsynligvis effekten på en rekke biokjemiske mekanismer som påvirker hjernen i reperfusjonsfasen, bl.a. reduksjon av dannelsen av frie radikaler (6). Tilsvarende er feber i reperfusjonsfasen ugunstig. En studie fra 1999 viste at temperaturen stiger hos hjertestanspasienter det første døgnet i sykehus, og at de som døde, hadde høyere temperatur enn de som overlevde (7).

Effekten av nedkjøling til ca. 33 °C i 12–24 timer etter vellykket resuscitering er nylig studert i to randomiserte, kontrollerte kliniske undersøkelser (8, 9). I en europeisk multisenterstudie overlevde 55 % med normal til tilnærmet normal hjernefunksjon i hypotermigruppen, mot 39 % i normotermigruppen ($p = 0,009$) (8). I en australsk studie, som riktignok bare var semirandomisert, var de tilsvarende resultater 49 % og 26 % ($p = 0,011$) (9). Begge studiene viser at for å redde én pasient med normal til tilnærmet normal hjernefunksjon etter seks måneder, må man behandle fem til seks pasienter med terapeutisk hypotermi (8, 9).

Det var ingen signifikante forskjeller i bivirkninger mellom de to gruppene i den europeiske multisenterstudien, men det var en tendens til mer pneumoni og sepsis i hypotermigruppen (8).

I begge disse studiene brukte man nedkjølingsmetoder som er lite effektive, og det tok inntil åtte timer før man oppnådde ønsket temperatur på 33 °C (8, 9). Det er indikasjoner på at jo raskere og tidligere nedkjølingen skjer, desto bedre er effekten (5). Andre mer effektive nedkjølingsmetoder brukes derfor klinisk i dag, men det finnes ikke studier som viser hvilken metode som gir best sluttresultat. Det er således for tidlig å angi hvilke metode som bør foretrekkes, hvor lenge pasienten bør holdes hypoterm, og hvilken temperatur som er den ideelle. Imidlertid bør man tilstrebe raskest mulig nedkjøling etter etablering av spontan sirkulasjon, og bruke en metode som har effektiv, vedvarende og kontrollerbar kjølede effekt. Vi viser for øvrig til en oversiktsartikkel om terapeutisk hypotermi fra 2003, som også belyser forskjellige nedkjølingsmetoder (10).

Hvem bør nedkjøles?

International Liaison Committee on Resuscitation anbefaler nå terapeutisk hypotermi som standardbehandling til alle komatøse, primært vellykket resusciterte pasienter med ventrikkelflimmer som initial rytme (11). Til grunn for denne anbefalingen ligger ikke bare de to ovennevnte studier (8, 9), men også en rekke andre kliniske og eksperimentelle studier (10, 11). Komiteen tilføyer at terapeutisk hypotermi sannsynligvis også bør utføres hos alle andre vellykket resusciterte hjertestanspasienter selv om dette ikke er sterkt vitenskapelig fundamentert (11). Vi mener at alle komatøse hjertestanspasienter som innlegges i norske sykehus og som skal behandles aktivt, uavhengig av initial rytme, skal nedkjøles. Dette bør startes så tidlig som mulig, gjerne allerede prehospitalt. Vi



Hovedbudskap

- Terapeutisk hypotermi etter hjertestans er indisert hos komatøse pasienter som skal behandles aktivt
- Det tilstrebes 32–34 °C i 12–24 timer, deretter sakte oppvarming
- Behandlingen gis som ledd i en standardisert prosedyre

Ramme 1

Behandlingskriterier

- *Indikasjon:* Komatøs hjerrestanspasient som skal behandles aktivt, uavhengig av initial rytme.
- *Eksklusjon:* Hjerrestans av traumatisk årsak, generell blødningsproblematikk, graviditet (?), barn (?), ingen aktiv behandling av etiske grunner.
- *Gjennomføring:* Den aktive nedkjølingen forutsetter pasienter som er sedert og muskelrelaksert, både fordi de skal respiratorbehandles (som nesten alle andre hjerrestanspasienter) og for å hindre skjelving. Angioplastikk og trombolytisk behandling kan godt kombineres med hypotermi (egne erfaringer). Nedkjølingen utføres så raskt som mulig til en kjernetemperatur på rundt 33 °C. Ved indikasjon kan nedkjølingen gjerne starte allerede i ambulansen, og da trenger man ikke å muskelrelaksere pasienten initialt. Varighet av nedkjølingen bør være fra minst 12 til maksimalt 24 timer. Det anbefales å måle blæretemperaturen fordi den er mer nøyaktig og responderer raskere enn rektaltemperaturen på forandringer i kjernetemperaturen. Etter nedkjølingsperioden bør pasienten enten passivt varmes opp til 37 °C eller kontrollert varmes opp med ca. 0,5 °C/time. Når temperaturen er over 36,5 °C, kan pasienten ekstubereres dersom ingen kontraindikasjoner eller komplikasjoner foreligger. Vår erfaring er at noe lengre respiratorbehandling oftest er nødvendig. Kombinasjonen av resuscitering, nedkjøling og respiratorbehandling gjør at noen pasienter utvikler pneumoni, som bør behandles aktivt med antibiotika. Nedkjølingsmetoder er gjennomgått av Bernard & Buist (10).

prøver i dag å redde hjertemusklatur ved bruk av angioplastikk eller trombolytisk behandling, da er det logisk også å prøve å redde hjernen! Indikasjon, eksklusjon og gjennomføring er omtalt i ramme 1.

Både ved Ullevål universitetssykehus og ved Sentralsjkehuset i Rogaland har vi nå erfaring med terapeutisk hypotermi som en del av et standardisert behandlingsopplegg hos pasienter etter vellykket resuscitering. Målsettingen for det totale behandlingsopplegget er å redusere organskadene til hjernen og hjertet via initial optimalisering av hemodynamikk, oksygenering (normalverdier), ventilasjon (normokapni), blodsukker (tilstrebe normalnivå, ev. insulinbehandling ved hyperglykemi) og elektrolytter (normalnivå). Det første døgnet, især de første time-ene, er svært viktige med tanke på å redde hjernen, fordi den cerebrale sirkulasjonen er

svært utsatt i denne fasen (2). Det er viktig å presisere at det ikke er noen kliniske prognostiske kriterier de første to døgn etter hjerrestans som kan si om en pasient er hjerne-skadet (2). Derfor er fokus på en standardisert optimaliserende behandling de første par døgn svært viktig for det nevrologiske utfallet og utfallet totalt.

På bakgrunn av den gode dokumentasjonen og de mange internasjonale anbefalingene bør terapeutisk hypotermi bli en sentral og viktig del av et standardisert behandlingsopplegg for disse pasientene i norske sykehus. Spørsmålet er ikke lenger om man skal starte nedkjøling, men hvor fort og hvordan man skal kunne gi dette tilbudet til flest mulig pasienter. Det finnes i dag to internasjonale registreringsdatabaser, www.coolheart.com (støttet av European Resuscitation Council) og Northern Hypothermia Network, www.scctg.org.

Dersom vi skal øke våre kunnskaper ytterligere og bedre vår forståelse om denne behandlingen, er det viktig med internasjonalt samarbeid og aktiv registrering av behandlingen.

Våre avdelinger har etter hvert samlet erfaring i praktisk gjennomføring av denne behandlingen – en erfaring vi med glede vil dele med andre kolleger.

Litteratur

1. Næss A-C, Steen PA. Long term survival and costs per life year gained after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004; 60: 57–64.
2. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis of comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet* 1994; 343: 1055–9.
3. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes S, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003; 56: 247–63.
4. Sterz F, Safar P, Tischerman SA, Radovsky A, Kubooyama K, Oku K. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med* 1991; 19: 379–89.
5. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tischerman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993; 21: 1348–58.
6. Horiguchi T, Shimizu K, Ogino M, Suga S, Inamasu J, Kawase T. Postischemic hypothermia inhibits the generation of hydroxyl radical following transient forebrain ischemia in rats. *J Neurotrauma* 2003; 20: 511–20.
7. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2007–12.
8. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (HACA). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549–56.
9. Bernard SA, Gray TV, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557–63.
10. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003; 31: 2041–51.
11. Nolan JP, Morley PT, ALS Task Force. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 57: 231–5.