

# Nya data om hypotermi vid hjärtstopp – tillgänglig behandling skall erbjudas

Vuxna medvetlösa patienter med hjärtstopp utanför sjukhus som återfått egen cirkulation bör kylbehandlas vid 32–34°C i 12–24 timmar om den initiala rytmen var ventrikelflimmer. Kylbehandling kan också vara av nytta vid annan initial rytm eller om hjärtstopp sker på sjukhus. Dessa internationella rekommendationer bör lyftas fram – för första gången finns terapi att tillgå för medvetlösa hjärtstoppspatienter.

HANS FRIBERG

med dr, överläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Universitetssjukhuset i Lund

[hans.friberg@skane.se](mailto:hans.friberg@skane.se)

STEN RUBERTSSON

docent, överläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

[sten.rubertsson@akademiska.se](mailto:sten.rubertsson@akademiska.se)

■ Biber och Waldenström har givit en medicinsk kommentar där de uttalat sig om »nya data om hypotermi vid hjärtstopp« (LT 6/2004, sidorna 438-9). Det är glädjande att intresset ökar för patienter med hjärtstopp och hotande hjärnskada, en grupp patienter med dålig prognos och som tidigare inte kunnat erbjudas någon specifik terapi. Vi har några kommentarer till deras inlägg, som vi redovisar här. Vår replik är dock begränsad till sin omfattning eftersom de aktuella frågeställningarna också diskuteras i vår översiktsartikel, som väntar på publikation i Läkartidningen.

## Rekommendationer

Två studier kring hjärtstopp har publicerats, som båda visar förbättrad neurologisk återhämtning [1, 2] och förbättrad överlevnad [1] av inducerad hypotermi. Baserat på de båda studierna har International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) utformat evidensbaserade rekommendationer [3] som sammanfattningsvis säger att:

1. Vuxna medvetlösa patienter med hjärtstopp utanför sjukhus som återfått egen cirkulation bör kylbehandlas vid 32–34°C i 12–24 timmar om den initiala rytmen var ventrikelflimmer (VF).
2. Kylbehandling kan också vara av nytta vid annan initial rytm *eller* om hjärtstopp sker på sjukhus.

Vi anser att dessa rekommendationer bör lyftas fram i positiva ordalag; sjuk-

hus som tar hand om hjärtstoppspatienter bör införa hypotermibehandling, för den enskilda patientens bästa. ILCORs rekommendationer bör följas. Nu finns för första gången terapi att tillgå för denna patientgrupp.

## Diskussion av studierna

Underlaget för ILCORs ställningstagande, dvs de båda studierna, kommenterar Biber och Waldenström i ett sammanhang när studierna istället bör kommenteras separat eftersom de har olika kvalitet och tyngd.

En är av god vetenskaplig kvalitet [1] och uppfyller så vitt vi kan bedöma kraven för en nivå 1-studie, förutom möjligen avsaknaden av »blindning«, vilken av naturliga skäl ej kan genomföras. Vuxna patienter inkluderades ( $\geq 18$  år) och man valde en övre åldersgräns på 75 år. Att måtten för neurologisk uppföljning är grova behöver inte vara någon nackdel i detta sammanhang; den utfallsskala som används är den allmänt vedertagna och rekommenderade [4], och tidpunkten (6 månader) är dessutom relevant.

Man valde snäva inklusionskriterier, vilket innebar att endast 273 av 3 551 bedömda patienter (7,8 procent) kunde inkluderas. Detta är ett vanligt förfaringssätt vid design av vetenskapliga studier som vid exempelvis hjärtstopp, där överlevnaden i kontrollgruppen är förväntat låg: en väl definierad kontrollgrupp med en rimlig förväntad överlevnad ökar chanserna att kunna visa statistiskt säkra skillnader utan att man behöver inkludera ett mycket stort antal patienter. För icke-företagsfinansierade studier, som den aktuella studien, är detta särskilt relevant.

I den andra studien [2] valde man vidare inklusionskriterier (30 procent av alla bedömda patienter inkluderades; M Buist, personlig kommunikation). Vuxna patienter ingick även i denna studie ( $\geq 18$  år), men någon övre åldersgräns

fanns inte. Studien har ett antal brister som till exempel pseudorandomisering (udda respektive jämna dagar), dessutom är antalet patienter relativt litet. Vidare kan det mått man valt för neurologisk uppföljning ifrågasättas: vårdnivån på den enhet dit patienterna utskrivits.

Vår slutsats är att studie 1 uppfyller nivå 1-evidens och att studie 2 uppfyller nivå 2-evidens, *men att deras slutsatser är desamma.*

## Svårstuderad patientgrupp

Att studera en patientpopulation med så dålig överlevnad som vid hjärtstopp utanför sjukhus är svårt. Endast ca 10 procent av alla hjärtstoppspatienter når sjukhusens akutmottagningar, och av dessa överlever färre än hälften, varav många med neurologiska sequelae. Sett ur ett nationellt perspektiv når årligen ca 1 000 patienter sjukhusen levande efter hjärtstopp, varav 300–400 överlever i historiska material [5].

Epidemiologiska data visar att ca 65 procent debuterar med ventrikelflimmer och resten, ca 35 procent, med asystoli eller pulslös elektrisk aktivitet (PEA) [5]. Andelen patienter med asystoli eller PEA som första registrerad hjärtrytm vid hjärtstopp har dock ökat under senare år.

Vilka av dessa patienter ska vi då behandla med hypotermi? En sammanfattning av ILCORs rekommendationer framgår ovan, och vi ansluter oss till dessa. Det bör vara biologisk ålder snarare än faktisk ålder som avgör vem som ska erbjudas behandling uppåt i åldrarna. Nedåt i åldrarna (<18 år) är hjärtstopp tack och lov sällsynta, och eventuella studier kommer därför att vara svåra att genomföra. Vi anser att det är rimligt att också överväga kylbehandling av patienter under 18 år och som är komatösa efter hjärtstopp. Vari ligger det rimliga att inte erbjuda hypotermibehandling till exempelvis en medvetlös 17-årig yngling efter hjärtstopp och där ischemitiderna är kända och begränsade?

Samma resonemang menar vi att man kan och bör applicera då man överväger att behandla en patient som råkat befinna sig innanför sjukhusets väggar då han fick sitt hjärtstopp, exempelvis på sjukhusets akutmottagning.

## Durationen viktigare än initiala rytmen

Ytterligare randomiserade, kontrollerade studier behövs för att slutgiltigt ge oss svaret på vilka patientgrupper som gyn-

**ANNONS**

**ANNONS**

nas av hypotermibehandling utöver de som nu studerats. Det är emellertid rimligt att anta att den enskilt viktigaste variabeln för neurologisk återhämtning efter ett hjärtstopp är insultens svårighet, dvs ischemitidens (hjärtstoppets) duration [6], snarare än vilken initial rytm (VF, asystoli etc) som patienten hade eller var hjärtstoppet inträffade.

För att medverka i en randomiserad, kontrollerad studie (RCT) krävs att man är *genuint osäker* om terapieffekten hos den patientgrupp som studeras, i annat fall är det oetiskt att randomisera till »icke-behandling«. Vår inställning för närvarande är att vi tillåter oss att extrapolera från studieresultaten, och därför kan i vissa fall patienter med asystoli som initial rytm inkluderas till behandling.

Vår inställning kan emellertid förändras över tiden, i takt med att allt fler patienter behandlas och vår kunskap ökar inom ramen för den observationsstudie som pågår. Vi respekterar att andra kollegor kan komma till andra slutsatser. Vi håller med Biber och Waldenström om att det många gånger gäller att hålla huvudet kallt och att initiera kylbehandling med förnuft och efter moget övervägande i det enskilda fallet. Våra respektive slutsatser om vilka patienter som i *detta skede* kan inkluderas till hypotermibehandling går dock isär.

## Olämplig jämförelse

Slutligen är vi kritiska till den jämförelse som författarna gör mellan de nu aktuella studierna om hypotermi och de »metodologiska svårigheter av generell karaktär« som finns vid tolkning av kliniska studier om *traumatisk hjärnskada*. Denna jämförelse är föga relevant, eftersom en övergående hjärniskemi utan fokal skada (hjärtstopp) är mycket olik den traumatiska hjärnskadan i flera avseenden.

## Extrapolering i den kliniska vardagen

Att vi i praktisk, klinisk verksamhet tillåter oss att extrapolera data från de båda studierna är inte oförenligt med ILCORs rekommendationer. Vårt ställningstagande underbyggs också av att

1. behandling sannolikt inte är förenlig med ökade risker,
2. begränsade resurser trots allt tas i anspråk (relativt få patienter totalt; i genomsnitt ett extra vård dygn på intensivvårdsavdelning, samt att
3. vi väljer att noggrant dokumentera varje behandlad patient.

## Skandinaviskt nätverk har bildats

Härutöver har vi startat ett skandinaviskt nätverk som vi välkomnar sjukhus att anmäla sig till för gemensam registre-

ring av behandlade patienter (för mer information se: [www.sccg.org](http://www.sccg.org)).

Vår ambition är att genom detta nätverk, Northern Hypothermia Network (NHN), som stöds av Scandinavian Critical Care Trials Group (SCCTG), förlöpande samla in patientdata. Målsättningen är att i klinisk praxis kunna bekräfta (alternativt vederlägga) de behandlingseffekter som uppnåtts i studierna, liksom att bedöma eventuella komplikationer och utnyttjande av IVA-resurser.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
2. Bernard SA, Gray TW, 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.

## Replik:

# Bristen på kunskap om terapin manar till eftertanke

■ Vi är tacksamma för att vår medicinska kommentar har uppmärksamats och initierat en nödvändig kliniskt vetenskaplig diskussion.

Det är beundransvärt att författarna så engagerat skapar ett nätverk för att dokumentera erfarenheterna av hypotermibehandling vid hjärtstopp. Det är just ökad kunskap vi anser behövs i ärendet (inte troende), och den kan bara skaffas med väl gjorda studier.

Tyvärr saknar vi ännu väsentlig kunskap om detta slags behandling i sitt aktuella sammanhang. Särskilt viktigt är att bakomliggande verkningsmekanismer, långsiktiga biverkningar, optimeringsförhållanden och begränsningar hos den föreslagna terapin faktiskt inte alls är kända. Sådant är läget i skrivande stund, och vi menar att det bör styra vårt val av klinisk praxis i det enskilda fallet.

Att glidande utöka indikationsområdet utöver vad som prövats i föreliggande forskningsrapporter innebär ovedersägligen en etisk och klinisk risk. Här har varje behandlande läkare ett viktigt eget ansvar. Risken minskar exempelvis inte med det slags extrapolering som användning av »biologisk« ålder i stället för kronologisk ålder innebär. Huruvida man biologisk ålder på ett rättvisande sätt hos en komatös och respiratorbe-

3. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW; Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:231-5.
4. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84:960-75.
5. Herlitz J, Bang A, Gunnarsson J, Engdahl J, Karlson BW, Lindqvist J, et al. Factors associated with survival to hospital discharge among patients hospitalised alive after out of hospital cardiac arrest: change in outcome over 20 years in the community of Göteborg, Sweden. *Heart* 2003;89:25-30.
6. Jorgensen EO, Holm S. The course of circulatory and cerebral recovery after circulatory arrest: influence of pre-arrest, arrest and post-arrest factors. *Resuscitation* 1999;42:173-82.

handlad patient? Det har man inte ens försökt i de aktuella studierna.

## Det finns inga genvägar

Allas vår förhoppning om att effektivare behandlingsmetoder efter hjärtstopp nu står för dörren bättrar alltså föga. Icke blindade studier med låg inklusion och hög exklusion måste tolkas med försiktighet och kräver ofta konfirmerande studier för att behandlande läkare skall kunna känna sig genuint säkra på den valda behandlingsmetoden.

Vetenskapliga metoder för att hämta in ny klinisk kunskap är omutliga, och det finns tyvärr inga genvägar. Det gäller att vara vetenskapligt stringent och ärlig mot sig själv. Så låt oss därför inte rädas sanningen – utan söka den.

Vi ser med spänning fram emot de resultat som kommer att redovisas från Northern Hypothermia Network.

Lycka till!

**Björn Biber**

professor, anestesiology  
och intensivvård

[bjorn.biber@anestesi.umu.se](mailto:bjorn.biber@anestesi.umu.se)

**Anders Waldenström**

professor, kardiologi;  
båda vid Umeå universitet