

Hypotermi efter hjärtstopp måste utvärderas bättre

Internationella och nationella riktlinjer bör inte utesluta nya kliniska prövningar



NIKLAS NIELSEN, doktorand, överläkare, anestesi- och intensivvårdsenheten, Helsingborgs lasarett
 niklas.nielsen@telia.com



JØRN WETTERSLEV, Ph D, överläkare, Copenhagen Trial Unit, Centrum för klinisk interventionsforskning, Rigshospitalet, Köpenhamn, Danmark



HANS FRIBERG, docent, överläkare, verksamhetsområde akut-sjukvård, Skånes universitetssjukhus, Lund

I den nyligen publicerade artikeln »Internationell och nationell konsensus om bästa vård efter hävt hjärtstopp« (Läkartidningen nr 8/2010) beskrivs diagnostisering och behandling av bakomliggande sjukdom, god intensivvård, övervägande av hypotermibehandling och standardiserad prognostisering och uppföljning.

Det finns studier som visar att riktlinjer effektivt förbättrar resultaten av intensivvård [1]. Det finns också studier som visar att protokollbaserad intensivvård i sig är gynnsam [2, 3].

GRADE-konceptet

Innehållet i riktlinjer bör dock inte vara statiskt, utan i stället omprövas och revideras då ny information framkommer, i enlighet med principerna för evidensbaserad medicin. Ett tillvägagångssätt är att använda GRADE-konceptet [4], där man systematiskt värderar bevisläget utifrån aspekter som bla innefattar design av och risk för skevheter i befintliga studier, graden av tillämpbarhet för den aktuella patientgruppen och i hur stor grad studierna överensstämmer med varandra.

GRADE ger en kvalitetsindikation graderad från mycket låg till hög på en 4-gradig skala. Om kvaliteten på studierna bedöms vara hög, är sannolikheten för att nya studier ska få oss att ändra

vår tilltro till effekten av en intervention mycket liten. En ny klinisk prövning kan då vara etiskt problematisk eller oförsvarbar. Omvänt gäller att om kvaliteten klassas som mycket låg, är det svårt att över huvud taget bedöma effekten av en intervention. Nya studier bör genomföras om det är troligt att interventionen i fråga kan vara gynnsam.

Utifrån detta synsätt kan grupper som utformar riktlinjer välja att starkt eller svagt rekommendera att en intervention ska användas – eller inte användas – samt rekommendera att nya studier bör genomföras.

I detta perspektiv vill vi diskutera den rådande rekommendationen att hypotermi bör övervägas vid hävt hjärtstopp.

Hypotermi i internationella riktlinjer

I efterföljandet av global ischemi reagerar hjärnans celler med pyrogenbildning och ökad temperatur. Efter hjärtstopp är feber ett vanligt tillstånd och förenat med sämre överlevnad och neurologisk funktion [5, 6]. Det är dock oklart om den försämrade överlevnaden är ett resultat av febern eller om febern är en följd av att hjärnan är skadad.

Hypotermibehandling är väl studerad djurexperimentellt, där man ser minskning av neuronskadan då febern sänks till normaltemperatur [7] och vid olika nivåer av hypotermi [8].

Efter det att två kliniska prövningar [9, 10] av hypotermi efter hjärtstopp visade goda resultat införlivades behandlingen snabbt i internationella riktlinjer [11, 12]. Detta resulterade i ett nyvaknat intresse för hjärtstoppspatienter inom intensivvården, vilket sannolikt i sig också medfört förbättrad vård.

Det finns dock potentiella nackdelar med hypotermi, tex ökad infektions- och blödningsbenägenhet, elektrolytrubbningar och behov av förlängd sedering och respiratorvård [13]. Detta har studerats bristfälligt i de kliniska studierna, men en registerstudie visade inga påtagliga skillnader jämfört med



Foto: PhotoResearchers/IBL Bildbyrå

Att kyla ner en patient efter hjärtstopp för att skydda hjärnan är en lovande behandlingsstrategi, men bevisläget för hypotermibehandlingens effekt är långt ifrån starkt.

historiska material [14]. En förlängd vårdtid för patienter som hypotermibehandlas medför dock ökad belastning på intensivvården och ökade kostnader.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

Behövs nya kliniska prövningar av hypotermi efter hjärtstopp? Vi menar att svaret är »ja«. Dagens riktlinjer bygger på »bästa tillgängliga evidens«, men om man skärskadar underlaget finner man att det inte är tillräckligt för en entydig och stark rekommendation.

Av de två prövningar som publicerats är den ena mer solid [9].

Den andra, svagare studien var kvasi-randomiserad (jämföra eller ojämföra datum för att styra vilken intervention patienterna skulle få) [10], vilket ofta övervärderar behandlingseffekterna och

Sammanfattat

Nedkylning rekommenderas i dag efter hävt hjärtstopp, men kvaliteten på genomförda studier är låg, och sammanlagt har för få patienter studerats. **Nya, väl kontrollerade** randomiserade studier behövs, vilket nu planeras i Sverige och andra europeiska länder.

vad gäller bevisvärde anses vara jämförbart med observationsstudier [15].

Studien analyserades efter det att 66 patienter hade inkluderats, och man fann då inte statistiskt signifikanta skillnader, varför man inkluderade ytterligare 11 patienter. Vid ett sådant förfarande bör signifikansnivåerna justeras för upprepade test, vilket inte gjordes. Om så görs faller studien [16].

Slutresultatet (som strikt sett alltså inte var signifikant) var dessutom beroende av utfallet av en enda patient. Ett annat problem är att utvärderingen skedde vid utskrivning från sjukhus och inte efter sex månader, som normalt rekommenderas [17].

Inte tillräckligt säkerställda skillnader

Den första, mer solida prövningen (278 patienter) var bättre genomförd, men uppvisar betydande svagheter [9]. Förutom att det fanns skevheter mellan grupperna avslutades studien i förtid, och man fann då statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna.

Var dessa skillnader tillräckligt säkerställda för att motivera att studien avslutades? Datamonitoreringskommittéer kan avsluta en studie i förtid i samband med en interimanalys då de finner säkerställda skillnader mellan grupperna. Om kraven på skillnader inte är uppfyllda riskerar studien att visa falskt positiva resultat eller övervärderade effekter [18].

Resultaten i den aktuella studien uppfyller inte dessa krav, och en datamonitoreringskommitté hade förmodligen inte rekommenderat att studien stoppas utan i stället förordat en fortsättning fram till den förutbestämda studiestorleken.

Ett krav om man väljer att stoppa en studie i förtid är att den a priori kalkylerade styrkeberäkningen (power) presenteras, vilket inte var fallet. Ett statistiskt signifikant P-värde måste här betraktas som »föräldralöst«, eftersom det inte stöts av sin »förälder«: studie-storleken (styrkan).

Den största invändningen är dock studiens mycket snäva kriterier för patientinklusion, eftersom endast 8 procent av patienterna med hävt hjärtstopp randomiserades.

Ingen av studierna rapporterade heller hur avslutandet av intensivvården genomfördes, vilket vi vet kan påverka slutresultatet [19].

Sammanfattningsvis menar vi att evidenskvaliteten hamnar på låg nivå, att ytterligare studier med stor sannolikhet kommer att påverka vår tilltro till effekten av interventionen och att vär-

deringen av effektens storlek kan komma att ändras. Vi gör därmed samma bedömning som SBU tidigare gjort [20].

För få studerade patienter

Ett annat sätt att värdera behovet av ytterligare studier är genom bedömning av den informationsmängd (antal inkluderade patienter) som erfordras för att kunna uttala sig om effekten av en intervention [21].

Som ett exempel kan nämnas de 64 studier av en och samma intervention (aprotinin vid hjärtkirurgi), som publicerades under en 15-årsperiod. En metaanalys visade att effekten var bevisad redan efter 12 av studierna och att resterande 52 var onödiga [22]. Exemplet är inte ensamt i sitt slag, och problemet kan avhjälpas genom att systematiska översikter med sekventiell analys av resultaten genomförs, uppdateras och publiceras [23].

Vänder man på detta resonemang bör man fortsätta att genomföra studier till dess man nått den eftersträlvade informationsmängden. Så länge målet inte är uppnått är det etiskt försvarbart att fortsätta att inkludera patienter i kontrollerade prövningar. Så länge informationsmängden inte är uppnådd råder klinisk jämvikt [24], och det bör vara etiskt försvarbart att utsätta en intervention för förnyad prövning och att inkludera patienter i kontrollerade studier.

Vad händer om vi applicerar detta synsätt på hypotermistudierna? Två krav för att studier ska kunna inkluderas i metaanalyser och sekventiella analyser är att de håller hög kvalitet och har låg risk för skevhet, vilket ingen av de två studierna av hypotermi uppfyller.

Om vi nu hellre friar än fäller och trots de uppvisade svigheterna inkluderar dem i en sekventiell analys, ser vi att den erfordrade informationsmängden ändå inte är uppnådd, <http://www.ctu.dk>.

Med dessa två studier ser det lovande ut för patienter som behandlas med hypotermi, men man måste ha i åtanke att studierna omfattas av stor risk för att behandlingseffekten övervärderas. Egentligen kan man i nuläget inte avgöra om behandlingen är gynnsam, neutral eller rentav skadlig.

Ny studie planeras

Vår slutsats är att en ny studie behövs för att klargöra effekten av hypotermi efter hjärtstopp. Vi bedömer att den mest intressanta aspekten att utvärdera är om hypotermi eller temperaturkontroll nära kroppens normalnivå är

den mest gynnsamma behandlingsformen. I de två refererade studierna tilläts kontrollgrupperna ha feber, varför man inte kan avgöra om effekten var ett utslag av behandling av feber eller av intervention med hypotermi eller en kombination av båda dessa komponenter.

Temperaturen hos patienter som inkommer till sjukhus efter hjärtstopp är ca 36 °C. Eftersom det kan finnas nackdelar med att aktivt värma patienterna till normaltemperatur, föreslår vi en prövning där man utvärderar 33 °C mot 36 °C. Eftersom den faktiskt uppnådda temperaturen i behandlingssituationen ofta avviker något från den önskade temperaturen, tillförsäkrar vi därmed att kontrollgruppen inte riskerar att hamna i febrila temperaturområden.

För att genomföra en sådan prövning – med 850 patienter – har vi fått etiskt godkännande i Sverige och forskningsmedel från Hjärt-lungfonden.

Fler patienter kan få optimal vård

Sammanfattningsvis är hypotermi en lovande behandlingsstrategi efter hjärtstopp, men trots att interventionen i dag rekommenderas, och bör övervägas, är bevisläget långt ifrån starkt. En ny studie kommer att klargöra flera av de frågetecken som finns avseende intervention med hypotermi och temperaturkontroll efter hjärtstopp. Därmed kan på sikt fler patienter få en optimal vård.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549-56.
- 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(8):557-63.
- Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005;294(17):2203-9.
- Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(1):64-75.