

# Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp

SBU ALERT-RAPPORT NR 2006-02 • 2006-02-15 • WWW.SBU.SE/ALERT



## Sammanfattning och slutsatser

**METOD OCH MÅLGRUPP** Plötsligt hjärtstopp är en inte ovanlig komplikation till kranskärslsjukdom (ischemisk hjärtsjukdom). De flesta hjärtstopp inträffar utanför sjukhus. I Sverige drabbas cirka 10 000 personer per år. Behandlingsresultaten för denna patientgrupp har inte nämnvärt förbättrats under de senaste 20 åren. Endast 4 procent av dem som drabbas kan, efter hjärt-lungräddning och vård, skrivas ut levande från sjukhus. Behandlingsresultatet är bl a beroende av hur lång tid som förflutit mellan hjärtstoppet och upprättandet av en stabil cirkulation. I de allra flesta fall då ett hjärtstopp har kunnat hävas är patienten medvetslös och i behov av vård på intensivvårdsavdelning. Sänkning av kroppstemperaturen (inducerad hypotermi) efter hävt hjärtstopp är en behandlingsmetod som syftar till att begränsa skadeverkningarna i samband med cirkulationsstoppet, i första hand på hjärnan. Kroppstemperaturen sänks därvid till 32–34 grader, vilket oftast kräver att patienten sövs ned och får muskelavslappande läkemedel. Detta förutsätter i sin tur respiratorbehandling. Det beräknas att drygt 1 300 personer per år kommer in levande till sjukhus efter hävt hjärtstopp. Potentiell målgrupp för hypotermibehandling är personer som är medvetslösa efter ett hävt hjärtstopp och där omständigheterna är sådana att man kan befara utveckling av vävnadsskador till följd av syrebrist. De flesta torde vara patienter med kranskärslsjukdom. Vilka kriterier som bör tillämpas vid urval av patienter till denna behandling är inte klarlagt, varför storleken på den potentiella målgruppen för metoden inte går att uppskatta i dagsläget.

**FRÅGESTÄLLNING** Denna utvärdering baseras på en systematisk litteraturöversikt. Frågeställningen är om behandling som innebär 3–5 graders sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp leder till förbättrad överlevnad eller minskad risk för bestående funktionsnedsättning.

**PATIENTNYTTA** I två randomiserade kontrollerade kliniska studier har effekten av nedkylning efter hävt hjärtstopp utvärderats. De resultatmått som användes var överlevnad och neurologisk funktion. Resultaten från den

ena studien visade att nedkylning ledde till förbättring av både överlevnad och neurologisk funktion. Den andra studien visade att de patienter som fått behandling med nedkylning kunde skrivas ut till en lägre vårdnivå än patienterna i kontrollgruppen. Studierna bedöms ha högt respektive lågt bevisvärde. Inga signifikanta skillnader i komplikationer eller biverkningar mellan kontroll- och studiegrupperna rapporterades i studierna.

**ETISKA ASPEKTER** Den viktigaste etiska frågan har att göra med att metoden ännu inte kan anses vara väl utprövad. Även om metoden förefaller ha positiva effekter är det angeläget att den blir väl utvärderad, så att nyttan av de vårdresurser som tas i anspråk på ett korrekt sätt kan vägas mot nyttan av att vårda andra patientgrupper.

**EKONOMISKA ASPEKTER** Kostnaden för hypotermibehandling består dels av investerings- och driftskostnader för nedkylningsutrustning, dels av personalkostnader under de ytterligare 1–2 dygn av intensivvård som behandlingen är förenad med. Under hypotermibehandlingen behöver patienten vårdas i respirator. Behandlingens kostnadseffektivitet går inte att uppskatta, eftersom behandlingseffekten är osäker.

### SBU:s bedömning av kunskapsläget

Det finns otillräckligt\* vetenskapligt stöd för att behandling med inducerad hypotermi efter hävt hjärtstopp leder till förbättrad överlevnad eller minskad risk för bestående funktionsnedsättning. Även om det vetenskapliga underlaget i dagsläget inte medger någon säker slutsats förefaller metoden lovande och kan ha förutsättningar att få klinisk betydelse. Det är dock angeläget att behandlingsmetoden fortsättningsvis prövas i Sverige under vetenskapligt acceptabla former så att nytta, risker och kostnadseffektivitet kan utvärderas. Behandlingsmetoden bör därför tills vidare enbart användas inom ramen för väl upplagda, prospektiva och kontrollerade studier.

\*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlaget som en slutsats grundas på;

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med högt bevisvärde och minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier saknar tillräckligt bevisvärde.

Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat är motstridiga.

# Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Björn Biber**, professor, överläkare, Anestesiologi och intensivvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg,
- **Anders Waldenström**, professor, överläkare, Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

Rapporten har genomgått extern granskning.

## Problembeskrivning

Plötsligt hjärtstopp är en inte ovanlig komplikation till kranskärlssjukdom (ischemisk hjärtsjukdom). De flesta hjärtstopp inträffar utanför sjukhus och beräknas till cirka 10 000 per år. Endast 4 procent av de personer som får hjärtstopp kan, efter hjärt-lungräddning och vård, skrivas ut levande från sjukhus. Behandlingsresultaten har inte nämnvärt förbättrats under de senaste 20 åren. Hos hälften av dem som överlever finns neurologiska resttillstånd, t ex i form av nedsatt medvetandegrad, tankeförmåga, talförmåga eller rörlighet. Behandlingsresultatet är bl a beroende av hur lång tid som förflutit mellan hjärtstoppet och återupprättandet av en stabil cirkulation. Viss, men inte avgörande, förbättring har åstadkommit genom förkortade insatstider för sjukvårdspersonal efter larm. Dessutom har tiden för transport av patienterna till respektive inom sjukhuset kunnat förkortas. Även satsningar på att utbilda allmänheten i basal hjärt-lungräddning (HLR) och sjukvårdspersonal i avancerad HLR (strukturerad behandling med defibrillator och läkemedel), samt utplacering av defibrillatorer på strategiska ställen utanför sjukhus kan ha gett viss förbättring. De allra flesta patienter som kommer in till sjukhus efter det att ett hjärtstopp har hävts är medvetslösa och i behov av vård på intensivvårdsavdelning.

Hos patienter där man kunnat häva cirkulationsstoppet har man hittills utan framgång prövat läkemedelsbehandling för att i första hand minska syrebristorsakade vävnadsskador i centrala nervsystemet (ischemi/reperfusion). Sänkning av kroppstemperaturen (inducerad hypotermi) är en annan strategi för att begränsa denna typ av skador [1,2]. Bland de skadliga mekanismer som sådan behandling kan tänkas motverka märks bildning av fria radikaler, aktivering av cellnedbrytande enzym, frisättning av neurotoxiska ämnen samt minskat inflöde av kalcium till kroppens celler. För detta finns djurexperimentellt stöd.

## Frågeställning

Denna utvärdering baseras på en systematisk litteraturöversikt. Frågeställningen är om behandling som innebär 3–5 graders sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp leder till förbättrad överlevnad eller minskad risk för bestående funktionsnedsättning.

## Beskrivning av metoden

Behandling med hypotermi i det omedelbara skedet efter återupprättande av stabil cirkulation efter hjärtstopp innebär att kroppstemperaturen sänks med hjälp av kylmadrass, kallluft eller intravenös infusion av kalla vätskor. Det finns även andra, mer komplicerade, tekniker för att sänka kroppstemperaturen. Måltemperaturen är 32–34 grader och behandlingen pågår under 12–24 timmar. Därefter värms patienten upp till normal kroppstemperatur under 6–8 timmar. Metoden inkluderar djup sedering (nedsövning), tillförande av muskelavslappande läkemedel (för att undvika köldfrossa), intubation och respiratorvård. Detta innebär att hypotermibehandlingen måste genomföras på en intensivvårdsavdelning. Det är inte klart vilka indikationer och vilka åldersgrupper metoden kan lämpa sig för. Det finns även osäkerhet kring i vilket skede och hur snabbt kroppstemperaturen ska sänkas samt vilken som är den optimala behandlingstemperaturen och vilka behandlingstider som ska gälla.

## Målgrupp

Potentiell målgrupp för behandlingsmetoden är personer som är medvetslösa efter ett hävt hjärtstopp och där omständigheterna är sådana att man kan befara utveckling av vävnadsskador till följd av syrebrist. Det torde i flertalet fall handla om patienter med kranskärlssjukdom. Behandlingsmetoden syftar till att begränsa skadeverningarna i samband med cirkulationsstoppet. De exakta kriterierna som bör gälla för urval av patienter är ännu inte klarlagda varför en uppskattning av antalet patienter som kan komma ifråga för denna behandling blir osäker. Herlitz och medarbetare har beräknat att cirka 15 personer per 100 000 invånare och år kommer in levande till sjukhus efter HLR, dvs drygt 1 300 årligen i Sverige [3]. Endast en mindre andel av dessa utgör den potentiella målgruppen för behandlingsmetoden. I de två studier som ligger till grund för slutsatserna i denna utvärdering har man nästan uteslutande inkluderat patienter med ventrikeltakykardi eller ventrikelflimmer och där medvetslöshet har kvarstått efter återupprättad spontancirkulation.

## Relation till andra metoder

Inte för någon av de övriga metoder som hittills prövats i syfte att begränsa vävnadsskada efter hjärtstopp har klinisk effekt kunnat visas. Exempelvis har läkemedelsbe-

**Tabell 1** Randomiserade kontrollerade studier av effekterna av inducerad hypotermi.

Författare Årtal Referens	Studiedesign	Antal patienter i interventions- resp kontrollgrupp	Bortfall	Resultat i interventions- resp kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis- värde
Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group 2002 [4]	RCT med blindad bedömning av behandlingsresultatet. Behandlande läkare ej blindad för randomiseringen  6 månaders uppföljning	I=137 K=138	I: 7% K: 1%	<b>Mortalitet</b> I: 41% K: 55%  <b>Gynnsamt neurologiskt resultat</b> I: 55% K: 39%	Fler patienter med diabetes och/eller ischemisk hjärtsjukdom i kontrollgruppen. Dock hade en större andel patienter i kontrollgruppen fått basal HLR	Högt
Bernard et al 2002 [5]	Pseudorandomisering (udda/jämnt datum). Blindad bedömning av behandlingsresultatet  Uppföljning till utskrivning	I=43 K=34	I: 9% K: 3%	<b>Mortalitet</b> I: 51% K: 68% Ej signifikant skillnad  <b>Sammanvägd statistisk analys mellan överlevnad och behov av vårdnivå</b> I: 49% skrevs ut till låg vårdnivå K: 26% skrevs ut till låg vårdnivå (p=0,046)	Litet antal patienter  "Competing risk" kan föreligga eftersom man vid analysen av behandlingsresultatet har använt sig av en kombination av resultatmått mortalitet och behov av vårdnivå  Sned fördelning till interventions- resp kontrollgrupp	Lågt

I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

handling med detta syfte hittills inte varit framgångsrik. Hypotermimetoden kan vara ett komplement till nuvarande standardbehandling som har som mål att snabbt återställa cirkulationen.

## Patientnytta

### Hälsoeffekter

I två randomiserade kontrollerade kliniska studier har effekten av hypotermi efter framgångsrik hjärtstopp-behandling utvärderats [4,5] (se Tabell 1). De studerade behandlingseffekterna var överlevnad och grad av neurologisk skada.

Resultaten från en europeisk multicenterstudie där patienter från nio sjukhus ingick, visade på en signifikant förbättring av både överlevnad och neurologisk funktion efter sex månader [4]. Mortaliteten var 41 procent i gruppen som fått hypotermibehandling jämfört med 55 procent i kontrollgruppen. Ett gynnsamt neurologiskt resultat visades för 55 procent av patienterna i interventionsgruppen jämfört med 39 procent i kontrollgruppen. Av sammanlagt 3 551 patienter som kommit in medvetlösa till sjukhus efter hävt hjärtstopp randomiserades 137 till hypotermibehandling och 138 till kontrollgrupp. Inklusionskriterier var bevitnat hjärtstopp, ventrikelflimmer, ålder 18–75 år

och kvarstående medvetlöshet. Exklusionskriterier var bl a graviditet och kroppstemperatur under 30 grader vid tidpunkten för inklusion. Hypotermibehandlingen avbröts hos åtta patienter. Förekomsten av diabetes och ischemisk hjärtsjukdom var högre i kontrollgruppen. Å andra sidan hade en större andel av patienterna i kontrollgruppen behandlats med basal HLR innan ambulansen anlände, en faktor som visats ha en positiv effekt på överlevnad. Av naturliga skäl kände behandlingsteamet till om patienten ingick i studie- eller kontrollgrupp. De som utvärderade behandlingsresultaten hade dock inte kännedom om detta.

I en australiensisk studie från flera sjukhus i Melbourne inkluderades 77 patienter [5]. Inklusionskriterier var hjärtstopp utanför sjukhus, ventrikelflimmer vid ambulansens ankomst samt kvarstående koma efter HLR som lett till stabil cirkulation. Exklusionskriterier var ålder lägre än 18 år för män respektive 50 år för kvinnor, kardiogen shock, andra möjliga orsaker till koma än hjärtstillestånd och brist på IVA-plats. Randomiseringen till hypotermibehandling (n=43) eller kontroll (n=34) skedde enligt principen udda (hypotermigruppen) eller jämnt (kontrollgruppen) datum vid inklusion. Varför det blev så många fler patienter i hypotermigruppen förklaras inte. Som gott behandlingsresultat definierades att patienten kunde skrivas ut till

hemmet eller till rehabiliteringsklinik. Dåligt behandlingsresultat definierades som död på sjukhus eller utskrivning till vårdhem. Enligt dessa definitioner redovisades en signifikant positiv effekt av hypotermibehandlingen. Ett gott behandlingsresultat visades för 49 procent av patienterna i interventionsgruppen jämfört med 26 procent i kontrollgruppen. Det fanns inga signifikanta effekter avseende enbart mortaliteten. Bedömningen av lämplig fortsatt vårdnivå gjordes vid det individuella utskrivningstillfället. Detta betyder att tiden mellan insjuknandet och bedömningen kan variera avsevärt i materialet. Kriterier för beslut om vårdnivå vid utskrivning redovisas inte och inte heller om beslutet kunde påverkas av platstillgång, patientens ålder eller dylikt. Snedrekrytering till grupperna förelåg avseende kön och förekomst av bystander-HLR (HLR påbörjad av lekman på platsen). En viss skillnad i behandling med adrenalin fanns också mellan grupperna.

I båda studierna som redovisas ovan har mycket strikta indikationer tillämpats och studiernas bevisvärde har bedömts som högt (Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group) respektive lågt (Bernard och medarbetare). Kunskapsläget är i dagsläget sådant att det ännu inte tillåter säkra slutsatser om metodens effekter.

I en tredje rapport [6] sammanfattas i översiktsform de två ovan kommenterade studierna [4,5] samt en tidigare publicerad studie [7] om praktisk tillämpbarhet av hypotermibehandling. Översikten, som också statistiskt analyserar det samlade patientmaterialet, är skriven av författarna till ifrågavarande studier och tillför i sak ingen ny information.

### **Komplikationer och biverkningar**

I de två bedömda studierna anges inga signifikanta skillnader i komplikationer eller biverkningar mellan kontroll- och studiegrupperna [4,5].

### **Livskvalitet**

Några studier där man undersökt patienternas eller de anhörigas erfarenheter av hur måttlig nedkylning av kroppstemperaturen påverkar patienternas livskvalitet har inte identifierats.

### **Ekonomiska aspekter**

Kostnadseffektiviteten vid hypotermibehandling är svår att bedöma, då det vetenskapliga underlaget angående patientnyttan inte medger någon säker slutsats. Principiella överväganden är dock möjliga. Investerings- och driftskostnaden för nedkylningsutrustning kan vara av betydelse, men den avgörande kostnaden är förknippad med ökade intensivvårdskostnader. Den patientgrupp som kan komma ifråga för hypotermibehandling torde redan idag vårdas på intensivvårdsavdelning. Behandling med hypotermi medför att vårdtiden i genomsnitt skulle förlängas med 1–2 dygn. Under hypotermibehand-

lingen behöver patienten vårdas i respirator. Det finns ett uppenbart samband mellan hur man väljer kriterier för behandling och den ökade kostnad för sjukvården som ett införande av metoden skulle innebära.

### **Sjukvårdens struktur och organisation**

Inga specifika krav på höjning av kompetensnivån hos intensivvårdens personal är förknippade med behandlingsmetoden. Ett potentiellt ökat behov av intensivvårdsresurser har kommenterats ovan.

### **Etiska aspekter**

Den viktigaste etiska frågan har att göra med att metoden ännu inte kan anses vara tillräckligt väl utprövad. Även om metoden förefaller ha positiva effekter är det angeläget att den blir väl utvärderad, så att nyttan av de vårdresurser som tas i anspråk på ett korrekt sätt kan vägas mot nyttan av att vårda andra patientgrupper.

### **Användning av metoden i Sverige**

Det finns inga säkra uppgifter om metodens användning i Sverige för närvarande. Svensk förening för anestesi och intensivvård (SFAI) har ett generellt behandlingsregister för en majoritet av landets intensivvårdsavdelningar. I denna databas kan nedkylning som behandlingsåtgärd registreras sedan den 1 januari 2005. Databasen är dock inte upplagd för en detaljerad utvärdering av behandlingen.

### **Pågående studier**

I de arbeten som utgör underlag för denna utvärdering [4,5] framhålls att ytterligare studier behövs.

Sedan ett par år tillbaka finns ett nätverk, där forskare och intensivvårdsläkare i Skandinavien ingår, som etablerat ett särskilt register för insamlande av erfarenheter rörande hypotermibehandling. Det finns även ett motsvarande europeiskt nätverk. Detta skapar förutsättningar att utreda de oklarheter som ännu föreligger om behandlingsmetodens användning och resultat [8].

Med det kunskapsläge som idag råder är det angeläget att erfarenheter av samtliga behandlingsepisoder där patienter vårdats efter hävt hjärtstopp insamlas systematiskt på nationell nivå. En prospektiv randomiserad studie där metoden utvärderas i Sverige vore bästa möjliga nästa steg. Långtidsstudier av behandlade patienter för att studera bl a kognitiv funktion och livskvalitet är angelägna.

### **Litteratursökning**

Litteratursökning har utförts i databasen PubMed. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts se Tabell 2. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

**Tabell 2** Sökstrategi.

PubMed 1950–2006 (januari)				
Hypothermia, induced	AND	Heart arrest	AND	Randomized controlled trial (PT) Meta analysis (PT) Review (PT) Multicenter study (PT)
<i>Limits</i> Humans				
Hypothermia (TW)	AND	Cardiac arrest (TW) Heart arrest (TW)	AND	Randomized (TW) Randomised (TW) Randomly (TW)

*Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges.  
TW = text word, PT = publication type.*

## Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har inte uppgivit några potentiella bindningar och jäv som påverkar ställningstaganden i den aktuella frågan.

## Referenser

1. Friberg H, Herlitz J, Rubertsson S, Wieloch T. Terapeutisk hypotermi efter hjärtstopp – ny länk i kedjan som kan rädda liv. *Läkartidningen* 2004;101(30-31):2412-6. Review.
2. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J et al; International Liaison Committee on Resuscitation. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2003;108(1):118-21.
3. 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 Goteborg, Sweden. *Heart* 2003;89(1):25-30.
4. 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.
5. 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.
6. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M; on behalf of the Collaborative Group on Induced Hypothermia for Neuroprotection After Cardiac Arrest. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33(2):414-8. Review.
7. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001;51(3):275-81.
8. Part 7.5: Postresuscitation Support. *Circulation* 2005;112(24\_suppl):IV84-IV88.

### SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemiddelverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2006-02. ISSN 1652-7151.  
Ansvarig utgivare: Nina Rehnqvist, Direktör SBU

SBU Alert  
Box 5650, 114 86 Stockholm  
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

### SBU Alert-kansliet

Helene Törnqvist, Programchef  
Elin Kullerstrand, Projektassistent  
Karin Rydin, Utredare  
Lena Wallgren, Projektassistent

### Alerträdet

Lars Rydén, Ordförande, Professor, Kardiologi  
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik  
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi  
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik  
Lena Gunningberg, Med dr, Omvårdnad  
Jan-Erik Johansson, Professor, Urologi  
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör  
Felix Mitelman, Professor, Klinisk genetik  
Viveca Odling, Professor, Gynekologi  
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och intensivvård  
Åsa Westrin, Dr Med Vet, Psykiatri  
Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin