



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Ekstern validering av HOPE score i en nordnorsk kohort med aksidentell hypotermi og hjertestans

En epidemiologisk kvantitativ analyse for årene 1985-2021 ved UNN Tromsø

Markus Aspen

Masteroppgave i Profesjonsstudiet i medisin MED-3950 juni 2022

Hovedveileder: Torvind Næsheim

Biveileder: Ole Magnus Filseth, IKM

Forord

I løpet av medisinstudiet har jeg fått økende interesse for akuttmedisin, og da spesielt anesthesiologi. Mot slutten av mitt tredje studieår bestemte jeg meg for å ta vikarkurs i ambulansetjenesten. Etter dette har jeg ved siden av studiet jobbet som ambulansevikar for UNN Tromsø. Denne erfaringen har vært uvurderlig for meg, og har bidratt til at jeg ønsket å skrive masteroppgave innenfor akuttmedisin/anesthesiologi.

Mot slutten av mitt fjerde studieår tok jeg kontakt med Torvind Næsheim som er overlege i anesthesiologi ved UNN Tromsø. Jeg spurte om han ønsket å være veilederen min i forbindelse med masteroppgaven, noe han hadde mulighet til. I samråd kom vi til enighet om å jobbe videre med hypotermibehandlingen ved UNN Tromsø og da spesielt knyttet opp mot HOPE score. Dette var starten på den eksterne valideringen av HOPE score for vår nordnorske kohort.

Hensikten med oppgaven var å eksternt validere HOPE score. Vi ønsket å finne ut om dette var et verktøy som kunne brukes intrahospitalt ved UNN Tromsø i framtiden for triagering av pasienter med aksidentell hypotermi og sirkulasjonsstans. Samtidig ønsket vi å se på utviklingen av hypotermibehandlingen ved UNN Tromsø.

Opgaven er skrevet av undertegnende med støtte fra min hovedveileder Torvind Næsheim. Det er ingen finansiering knyttet til oppgaven.

Jeg ønsker å uttrykke takknemlighet til min hovedveileder Torvind Næsheim og min biveileder Ole Magnus Filseth for gode råd og veiledning. Videre ønsker jeg å takke min samboer for tålmodighet og forståelse da jeg til tider har vært vel fraværende grunnet mye lesing og jobb. Til slutt vil jeg takke min mor og far for gode innspill og korrekturlesning.

01.06.22



Markus Aspen

Innholdsfortegnelse

1	INNLEDNING	6
1.1	AKSIDENTELL HYPOTERMI MED HJERTESTANS	6
1.2	HOPE SCORE.....	9
1.3	STUDIENS RELEVANS.....	10
1.4	FORMÅL.....	11
2	MATERIAL OG METODE	11
2.1	STUDIEDESIGN OG DATAMATERIALE	11
2.2	INKLUSJON- OG EKSKLUSJONSKRITERIER.....	12
2.3	VARIABLER.....	12
2.4	STATISTIKK.....	13
2.5	FORMELLE GODKJENNINGER	14
3	RESULTATER	14
3.1	EPIDEMIOLOGISKE DATA AV DEN NORDNORSKE KOHORTEN	14
3.1.1	<i>Innleggesdato, alder, kjønn og temperatur</i>	14
3.1.2	<i>Nevrologisk status ved utskrivelse</i>	15
3.1.3	<i>Mekanisme for hypotermi og asfyksirelaterte hendelser</i>	15
3.1.4	<i>Blodgassanalyse ved innleggelse og leverenzymmer</i>	15
3.1.5	<i>HLR-tid</i>	15
3.2	EKSTERN VALIDERING AV HOPE-SCORE	16
3.2.1	<i>Falske negative (HOPE predikert overlevelse < 0,10)</i>	19
3.2.2	<i>ROC, Box plot og testens egenskaper ved eliminering av tre falske negative – ny ekstern validering</i>	22
3.2.3	<i>Logistisk multivariabel regresjonsanalyse og baklengs elimineringsmetode</i>	25
3.3	UTVIKLING HYPOTERMIBEHANDLING VED UNN TROMSØ BASERT PÅ HOPE MODELLEN	26
3.4	BEGRENSNINGER I STUDIEN	28
4	DISKUSJON	29
5	KONKLUSJON	32
6	REFERANSER	33
	VEDLEGG 1:	35
	VEDLEGG 2:	36

Innholdsliste figurer:

Figur 1: Forenklet behandlingsalgoritme aksidentell hypotermi i Helse Nord.	8
Figur 2: Til venstre: HOPE prediksjon mellom overlevende og ikke-overlevende (boxplots). Til høyre: ROC-kurve som viser estimert sannsynligheten for overlevelse blant våre 57 pasienter ved å bruke enten HOPE eller s-Kalium. AUC = område under kurven.	18
Figur 3: HOPE predikert overlevelse for fire pasienter som overlevde med HOPE <0.10. Søylene viser forskjell i den predikerte overlevelsen mellom asfyksi relaterte hendelser og ikke-asfyksi relaterte hendelser.	22
Figur 4: ROC kurve med falske negative klassifisert i gruppen for ikke-asfyksi. AUC = 0,79	24
Figur 5: Box plot av HOPE predikert overlevelse for overlevende og ikke-overlevende med de falske negative klassifisert i gruppen for ikke-asfyksi.	24
Figur 6: Sammenlikning mellom HOPE predikert overlevelse og relativ overlevelse i de tre tidsperiodene.	28

Innholdsliste tabeller:

Tabell 1: Oppsummering pasientkarakteristikk mellom de tre ulike kohortene.	16
Tabell 2: HOPE score og HOPE overlevelse for vår kohort.	17
Tabell 3: Estimert sensitivitet, spesifisitet, PPV, NPV, FP og FN for ulike kriterier. HOPE = Hypotermia outcome prediction after ECLS (HOPE predikert overlevelse).	19
Tabell 4: Pasientkarakteristikk for falske negative med HOPE variabler er framstilt for hver enkel pasient.	20
Tabell 5: HOPE variabler ved eliminasjon av tre falske negative. Nye p-verdier oppført.	23
Tabell 6: Sammenlikning av de ulike testene og deres testegenskaper. a) En verdi for serum Kalium manglet b) Sensitiviteten er definert som sannsynligheten for at kriteriet er oppfylt blant de som overlevde. c) Spesifisiteten er definert som sannsynligheten for at kriteriet ikke er oppfylt blant de som ikke overlevde. d) Positiv prediktiv verdi (PPV) er definert som andelen av pasienter som overlevde blant de som oppfylte kriteriet. e) Negativ prediktiv verdi (NPV) er definert som andelen av pasienter som døde blant de som ikke oppfylte kriteriet. f) False positive (FP) og falske negative (FN) er uttrykt i prosent og kalkulert over alle pasientene, uavhengige om de overlevde eller ikke.	24
Tabell 7: Signifikante variabler i HOPE og odds-ratio (Exp(B)).	25
Tabell 8: Gjenværende variabler etter fem elimineringer. Utklipp fra SPSS.	26
Tabell 9: Pasientkarakteristikk over de tre ulike periodene: 1985-1998, 1999-2012, og 2013- 2021.	27

Sammendrag

Bakgrunn og formål:

Til dags dato har beslutningen om å initiere oppvarming ved bruk av ekstrakorporeale metoder hos pasienter med hjertestans grunnet aksidentell hypotermi vært basert på s-K⁺ nivå ved innleggelse. Ved UNN Tromsø er alle pasienter som er kaldere enn 32°C og har en s-K⁺ under 12 mmol/l kandidater for oppvarming. I 2017 ble studien «The HOPE score» publisert. Formålet med studien var å bygge en modell basert på ulike kovariater som kunne estimere overlevelse av hypotermie pasienter med hjertestans etter oppvarming. Studien har vist seg overlegen mot dagens triagering basert på s-K⁺ alene. Formålet med denne studien er å eksternt validere HOPE score med den nordnorske kohorten. I tillegg til dette ønsket jeg å evaluere utviklingen av hypotermibehandlingen ved UNN Tromsø, samt kartlegge eventuelt andre prognostiske eller signifikante variabler for vår kohort.

Metode:

Alle pasienter oppvarmet ved hjelp av ekstrakorporeale metoder grunnet aksidentell hypotermi med sirkulasjonsstans ved UNN Tromsø i perioden 1985-2021 ble inkludert. Totalt 57 pasienter oppfylte kriteriene og ble med i studien. De seks variablene som predikerer overlevelse i henhold til HOPE score ble samlet inn for hver pasient: alder, kjønn, mekanisme for hypotermi, kjernetemperatur, s-K⁺ nivå og HLR-tid. I tillegg samlet jeg inn annen relevant informasjon fra sykehusdatabasen tilknyttet hver enkelt pasient. Det primære utfallet var overlevelse ved utskrivelse fra sykehus.

Resultater:

Totalt 12 pasienter av de 57 inkluderte overlevde. Dette resulterte i en gjennomsnittlig overlevelse på 21 % (95 % CI: 11-34 %), som var nært den estimerte overlevelsen ved bruk av HOPE score på 24 %. Det korresponderende arealet under kurven (AUC) ved ROC analyse var 0,79 (95 % CI: 0,636 – 0,934) sammenlignet med 0,70 basert på s-K⁺ alene, og kan tyde på god diskriminering av modellen. Den negative prediktive verdien ved HOPE score cut-off på < 0,10 var utmerket (96 %).

Konklusjon:

Denne studien er den andre eksterne valideringen av HOPE score og viser god diskriminering og kalibrering av modellen. Klinisk viser HOPE predikert overlevelse presise egenskaper for vår kohort. HOPE score kan fungere som hjelp i beslutningsstøtte intrahospitalt for å avgjøre om man skal oppvarme pasienter utsatt for aksidentell hypotermi med hjertestans.

Begrepsforklaring

ECLS = Extracorporeal life support (Ekstrakorporeal livsstøtte)

HLM = Hjerte/lunge maskin

ECMO = Extracorporeal membrane oxygenation (Ekstrakorporeal membranoksygenering)

HOPE = Hypothermia outcome prediction

HLR = Hjerte-lunge redning

s-K⁺ = Serum Kalium (mmol/L)

UNN = Universitetssykehuset Nord-Norge

Submersjon = Drukning/nedsenkning i vann uten tilgang på oksygen

Immersjon = Drukning/nærdrukning i vann med tilgang på oksygen

Hypotermi = Nedkjøling under 35 grader Celsius.

AIC = Akaike Information Criterion

°C = Grader Celsius

ERC = European Resuscitation Council

ROSC = Return of spontaneous circulation (organisert rytme og følbart puls)

1 Innledning

1.1 Aksidentell hypotermi med hjertestans

Aksidentell hypotermi er definert som et ufrivillig fall i kroppstemperatur til under 35°C (1). Hypoterm hjertestans er definert som sirkulasjonsstans forårsaket av kraftig nedkjøling og inkluderer ventrikkelflimmer (VF), ventrikkeltakykardi (VT), pulsløs elektrisk aktivitet (PEA), og asystoli (AS) (2, 3). Hypotermi klassifiseres som mild (32-35°C), moderat (28-32°C), alvorlig (24-28°C), og dyp (<24°C). Pasienter med mild hypotermi vil oftest være bevisst og inneha kraftig skjelving. Skjelvingen er oftest mest uttalt ved 35°C og vil reduseres ved fallende temperatur (4). Pasienter med moderat hypotermi vil ha symptomer og funn som amnesi, apati, tap av finmotorikk, paradoks avkledning, og redusert skjelving (5). Pulsene perifert vil bli vanskeligere og palpere ved fallende temperatur. Disse pasientene vil være avhengig av hjelp fra andre. I alvorlige tilfeller vil man se bevisstløshet, ekstrem bradykardi, lav respirasjonsfrekvens/apne, og dilaterte lysstive pupiller. Perifere pulser er ikke følbare. Den typiske dypt hypoterme pasienten vil være bevisstløs, ha lysstive pupiller, ingen pust eller puls, og være muskelstiv (2). Det kan derfor være vanskelig å skille en dyp hypoterm pasient fra en død person.

Nedkjøling av menneskekroppen senker cellulært oksygenforbruk med 6 % for hver 1°C fall i kjernetemperatur (1, 4, 6). Et temperaturfall fra 37°C til 28°C vil redusere cellulært oksygenforbruk med ca. 50 %. Ved kjernetemperatur på 18°C vil kroppen tolerere hjertestans med kompromittert sirkulasjon opptil 10 ganger lengre enn hvis kroppstemperaturen var normoterm (1). Dette kaller vi hypoterm beskyttelse. Tidligere studier har vist at pasienter som er offer for hypoterm sirkulasjonsstans med lysstive, dilaterte pupiller og som har fått god prehospital HLR i timer etterfulgt av oppvarming på HLM, har overlevd og blitt rehabilitert til sitt tidligere funksjonsnivå (2, 4, 7). Disse pasientene burde derfor bli sett på som gjenopplivbar med mål om normal funksjonsstatus ved utskrivelse.

Selv om hypotermi beskytter indre organer mot iskemi gjennom hypoterm beskyttelse vil tilstanden kunne føre til hjertestans, alvorlige arytmier, økt blødningstendens, og metabolske forstyrrelser (5, 8-10). Kombinasjonen av dyp hypotermi og traume er derfor spesielt alvorlig (2, 11). Pasienter med hypoterm hjertestans forårsaket av snøskred eller andre traumer er derfor sett å ha dårlig prognose (12).

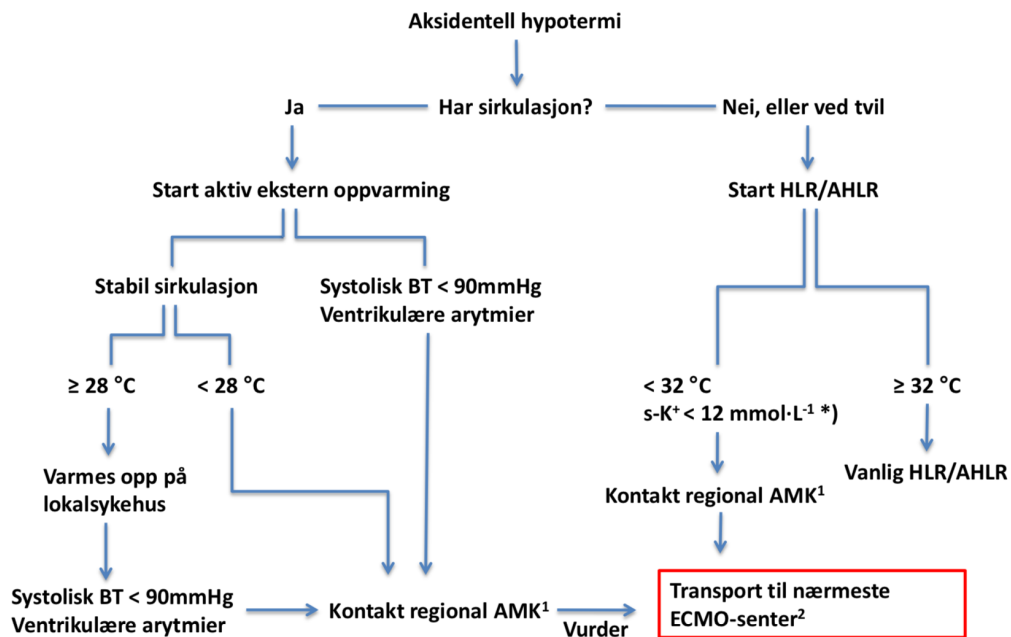
Aksidentell hypoterm hjertestans er i Nord-Norge ofte forårsaket av ulykker på havet, fallulykker i fjellet, snøskred eller selvmordsforsøk. Tilstanden er assosiert med høy mortalitet og morbiditet. Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) er lokalisert i Tromsø, Harstad, Narvik, og Longyearbyen. Disse sykehusene ligger lokalisert fra 68 grader nord i Narvik til 78 grader nord i Longyearbyen. Tromsø ligger like langt nord som de nordligste områdene i Russland og Alaska. Det er kun sykehuset i Tromsø som har mulighet til å behandle pasienter med ECLS. Vi har et subarktisk klima. For eksempel er gjennomsnittstemperaturen i Tromsø fra oktober til april på $-2,5^{\circ}\text{C}$ (13). Den kaldeste måneden er januar med en gjennomsnittstemperatur i luften på $-3,5^{\circ}\text{C}$ og en gjennomsnittstemperatur i havet på $5,4^{\circ}\text{C}$ for Tromsø. Den varmeste måneden er juli med en gjennomsnittstemperatur på $12,0^{\circ}\text{C}$ i Tromsø (13). De samme periodene for Longyearbyen er betydelig kaldere. Da Harstad og Narvik er lokalisert lengre sør enn Tromsø vil disse byen ha litt, men ikke vesentlig høyere temperaturer enn Tromsø. Dette gjør at alle traumepasienter i området er i risiko for aksidentell hypotermi, uansett årstid.

I vår region er behandlingen av hypoterm hjertestans sentralisert til UNN Tromsø. Regionen inkluderer Troms fylke, Finnmark fylke, Svalbard og Nordland fylke. I tillegg kan både Sverige og Finland bruke sykehuset ved akutte tilfeller nær grensen. I nedslagsfeltet bor det ca. 500.000 mennesker over et areal på ca. 170.000 kvadratkilometer (14). Dette gjør at pasientene i denne kategorien ofte har lang transportvei til sykehuset, noe som ofte fører til lang resusciteringstid. Fra 1978 til dags dato har sykehuset hatt mulighet for ekstrakorporal oppvarming (ECLS). I denne perioden har UNN Tromsø behandlet en rekke pasienter med hypoterm hjertestans.

Avgjørelsen om å initiere oppvarming med ECLS har til nå vært basert på klinikernes vurdering i en tidskritisk fase, temperatur og serum kalium nivå ved innleggelse. Dette kan ofte føre til at pasienter med liten sannsynlighet for overlevelse blir oppvarmet med ECLS. Serum kalium har lenge blitt brukt som en prognostisk faktor for triagering av pasienter med alvorlig nedkjøling (15, 16). Alvorlig forhøyet Kalium-nivå er assosiert med høy dødelighet, og er foreslått å være en markør for hypoksi før en eventuell nedkjøling (17, 18).

Ved UNN brukes en behandlingsalgoritme som tilsier at pasienter som har hypoterm hjertestans med temperatur under 32°C og serum kalium nivå under 12 mmol/l , er aktuelle for

oppvarming med ECLS (4). UNN har til dags dato vært aggressive med å initiere oppvarming av denne pasientgruppen, da de har sett utmerkete neurologisk resultater hos overlevende (2). Figur 1 viser en skjematisk oversikt over behandlingsalgoritmen ved UNN Tromsø.



*) s-K⁺ -måling ikke aktuelt prehospitalt

1) I Helse Nord AMK Tromsø

2) Hvis pasienten befinner seg i søndre Nordland og kan evakueres med ambulanshelikopter vil alternativt ECMO-senter være St. Olavs hospital i Trondheim. Ved UNN Tromsø vil det også være en mulighet for at et komplett ECMO-team flys ut til det sykehuset i Helse Nord hvor pasienten befinner seg.

Ordforklaring: HLR, hjerte-lunge-redning; AHLR, avansert hjerte-lunge-redning; s-K⁺, kaliumkonsentrasjon i blodprøve

Figur 1: Forenklet behandlingsalgoritme aksidentell hypotermi i Helse Nord.

UNN Tromsø har tidligere publisert overlevelse i et tilfelle av ekstrem aksidentell hypotermi med hjertestans og en kjernetemperatur på 13,7°C, med lang resusciteringstid og ROSC 6 timer og 52 minutter fra hjertestans (2, 7).

1.2 HOPE score

I 2017 ble den retrospektive studien «Hypothermia outcome prediction after extracorporeal life support for hypothermic cardiac arrest patients: The HOPE score» publisert (3). Målet med studien var å identifisere prognostiske faktorer for overlevelse hos pasienter med aksidentell hypoterm hjertestans, etterfulgt av oppvarming med ECLS, for så å bygge en score basert på variabler som var tilgjengelige ved innleggelse.

Forfatterne begrunnet studien med at initiering av ECLS er ressurskrevende og en invasiv prosedyre. Triagering og initiering av behandling kun basert på serum-Kalium sammen med klinisk vurdering fører ofte til over-triagering og behandling av pasienter som ikke har nytte av dette.

Studien inkluderte hypoterme hjertestanspasienter som gjennomgikk ekstrakorporal livsstøtte gjennom litteratursøk og sykehusdatabaser. 237 pasienter ble identifisert fra litteratursøk og 49 pasienter ble inkludert fra sykehusdatabaser. Totalt 286 pasienter ble inkludert. Forfatterne indentifiserte ni ulike faktorer som kunne ha betydning for overlevelse; alder, kjønn, kjernetemperatur, serum kalium, mekanisme for nedkjøling, hjerterytme, observert hjertestans, oppvarmingsmetode, og varighet av hjertekompresjoner.

Av de 286 pasientene som ble inkludert overlevde 106 (37 %; 95 % CI: 32 - 43 %), hvor de fleste hadde gode nevrologiske utfall (84 %) ved utskrivelse fra sykehus. Den endelige scoren inneholdt faktorene; alder, kjønn, kjernetemperatur, serum kalium, mekanisme for nedkjøling, og varighet av hjertekompresjoner. Forfatterne konkluderte med at scoren var overlegen mot dagens triagering av hvilke pasienter med hypoterm hjertestans som har fordeler av oppvarming med ECLS, mot hvilken pasient som ikke hadde dette. Forfatterne presiserte dog at ekstern validering var nødvendig.

I 2019 kom den første eksterne valideringen av HOPE score (19). Den inkluderte 122 pasienter hentet fra litteratursøk i en gitt periode. Totalt 51 pasienter overlevde. Forfatterne konkluderte med at scoren var overlegen mot serum kalium alene angående intrahospital triagering, og at HOPE score i framtiden høyst sannsynlig ville erstatte nåværende metode.

I 2021 ble HOPE tatt med i ERC guidelines for bruk på voksne pasienter med aksidentell hypotermi og hjertestans (20) . HOPE score var da ikke anbefalt til bruk på barn.

Se vedlegg 1. Lenke til nettsiden for HOPE-score (det er også lagt ved ett utklipp fra nettsiden).

1.3 Studiens relevans

I dagens medisin blir det i økende grad tatt i bruk en eller annen form for beslutningsstøtte under diagnostisering, vurdering og behandling av pasienter. Hyppigheten og bruken varierer mellom klinikere, legekantor og sykehus. For eksempel vil alle pasienter innlagt som øyeblikkelig hjelp triageres etter RETTS-manualen. I tillegg er det blitt vanlig at sykepleiere på sengepost screener pasienter med TILT/NEWS2 skjema daglig, eller at leger i akuttmottaket bruker andre standardiserte skjemaer (eksempel: SIRS, qSOFA, NIHSS) for å vurdere ulike tilstander, og til bruk som beslutningsstøtte. Det viktige er at de ulike kalkulatorene og vurderingsskjemaene har gjennomgått flere valideringsprosesser som gjør de robuste og overførbare til ulike pasientgrupper. Derfor kreves det ofte flere studier og eksterne valideringer før slike verktøy kan bli tatt i bruk.

Pasienter som er offer for aksidentell hypotermi med hjertestans, ankommer alltid sykehuset i en akutt fase. Det er ofte begrenset informasjon for medisinsk personell. Det blir klinikernes oppgave inne på sykehuset å vurdere om man skal oppvarme pasientene på ECLS eller ikke. Disse vurderingen baseres derfor på usikre opplysninger i tidskritiske situasjoner, og kvaliteten på vurderingene baseres da også på den enkelte klinikers erfaring. Dette kan føre til over-triagering og behandling av unødvendig mange pasienter som i utgangspunktet ikke ville hatt nytte av ekstern oppvarming. Ved UNN følger de en behandlingsprotokoll som tilsier at alle pasienter under 32°C med s-K⁺ under 12 mmol/L skal vurderes for ECLS. Dette er en aggressiv tilnærming, og fører til at en stor andel av de pasientene en velger å oppvarme ikke overlever.

Hvis HOPE-score viser seg overlegen mot s-K⁺ som triageringsverktøy kan denne scoren brukes som beslutningsstøtte for klinikere ved UNN Tromsø. Scoren kan også vise seg nyttig ved alvorlige hendelser og masseulykker hvor kapasiteten til sykehuset blir utfordret. I slike situasjoner vil det mest sannsynlig være flere personer som vil trenge oppvarming på

HLM/ECMO, og det vil derfor bli nødvendig å prioritere ressurser på de pasientene som har størst sannsynlighet for overlevelse.

1.4 Formål

Formålet med denne studien er:

1. Eksternt validere HOPE-score med vår nordnorske kohort.
2. Kartlegge andre prognostiske faktorer/kovariater for vår kohort.
3. Vurdere utviklingen av hypotermibehandlingen ved UNN Tromsø.

2 Material og metode

2.1 Studiedesign og datamateriale

Studien er en epidemiologisk kvantitativ analyse basert på retrospektiv observasjon av pasientdata. Jeg gjennomgikk alle pasienter som ble innlagt ved UNN Tromsø i perioden 01.01.1985-10.04.2021 med aksidentell hypotermi og sirkulasjonsstans. Alle pasientene inkludert i studien ble oppvarmet ved hjelp av ekstrakorporale metoder. Det ble i hovedsak brukt to forskjellige metoder for oppvarming. Enten ved bruk av hjerte-lunge maskin (HLM) med veno-arteriell kanylering, eller ved bruk av veno-arteriell ECMO. Alle dokumenter som hadde tilknytning til den aktuelle innleggelsesårsaken, ble gjennomgått. Dette omfatter; prehospital notater, anestesiskjemaer, intensivskjemaer, journalnotat, innkomstjournaler og epikriser.

Overlevelse ble definert som overlevelse ved utskrivelse fra sykehus og ble regnet som det primære utfallet.

Pasienter ble funnet ved å søke i DIPS etter ICD-10 (ICD-koder i parentes) koder; hypotermi (T68), asfyksi (T71), drukning og ikke dødelig drukning (T75.1), ulykke som skyldes naturkrefter, naturgitt hete og kulde (X3n, herunder snøskred), transportulykke på sjøen (V9s), ulykke med drukning og nesten drukning, kvelning og nesten kvelning (W7n). Pasienter fra 1985-2012 ble hentet fra tidligere innsamling. Til slutt ble de aktuelle kandidatene matchet mot sykehusdatabasen for ECLS og databasen for ICD-10 koder.

For å kunne utforske og vurdere utviklingen av hypotermibehandlingen ved UNN Tromsø valgte jeg å dele hele perioden inn i tre tidsintervaller: 1985-1998, 1999-2012, og 2013-2021.

Det første intervallet markerer omstrukturering og flytting av UNN fra Strandvegen til Breivika i 1991. Det andre skillet markerer den første vellykkete gjenopplivningen fra aksidentell hypotermi med sirkulasjonsstans ved UNN Tromsø. Denne tidsperioden markerer også starten på satsningen og utviklingen innenfor dette feltet. Den siste tidsperioden representerer de pasientene som ikke ble gjennomgått i den tidligere publikasjonen om temaet: «Nobody is dead, until warm and dead» (2).

2.2 Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Endelig eksklusjon og inklusjon ble gjort ved gjennomlesning av alle pasientjournaler. Det var kun pasienter med hjertestans forårsaket av aksidentell hypotermi som ble inkludert i studien. Jeg ekskluderte alle pasienter som ikke hadde sirkulasjonsstans da ekstrakorporal oppvarming ble startet, ikke hadde hjertestans forårsaket av hypotermi, og de pasientene som manglet store mengder data.

Etter gjennomlesning endte jeg opp med totalt 57 pasienter som oppfylte kriteriene. Jeg valgte å ekskludere fire personer fra studien. Det viste seg at tre personer ikke hadde hatt hjertestans, og en person hadde hjertestans forårsaket av annen årsak.

En av de 57 pasientene som ble inkludert i studien manglet informasjon om HLR tid. Pasientene ble likevel tatt med da endring av HLR tid ikke var utslagsgivende for scoren hos den aktuelle pasienten.

2.3 Variabler

Studien «HOPE score» konkluderte med seks signifikante variabler for modellen; alder, kjønn, kjernetemperatur (først målte), serum kalium (ved ankomst sykehus), mekanisme for hypotermi (asfyksi relatert, ikke asfyksi relatert), og varighet av hjertekompresjoner. Disse seks variablene ble samlet for hver pasient og brukt for å eksternt validere HOPE-score i den nordnorske kohorten.

Videre samlet jeg inn all relevant prehospital/intrahospital data og resterende variabler i tilknytning HOPE-score (oppvarmingsmetode, første hjerterytmeg og observert hjertestans) for hver pasient, da jeg ønsket å se etter forskjeller i denne kohorten mot den som ble brukt under byggingen av HOPE score. Andre kontinuerlige og kategoriske variabler ble også tatt med i datasettet. Dette var for eksempel; blodgassanalyser, blodprøver, eksponeringstid, traume,

væskebalanse, etc. Disse ble brukt for å sammenligne de to gruppene (overlevende/ikke-overlevende) i et forsøk på å finne andre signifikante variabler for den nordnorske kohorten som kunne predikere overlevelse.

Enkelte variabler kan være tvilsomme grunnet usikkerhet rundt hendelsesforløp og manglende beskrivelse i prehospital notat. Det er gjennomgående at det i de fleste journalene er vanskelig å forutsi om pasienten har vært utsatt for en primær asfyksi eller ikke. Pasienter som har vært utsatt for nedkjøling i vann er særdeles vanskelig å klassifisere. Jeg har derfor vurdert det slik at under primær asfyksi ble alle pasienter som var offer for snøskred uten sikker luftflomme, nedsenket i vann (submersjon), og ulykker i vann hvor det var usikkert om pasienten hadde fri luftvei eller ikke, inkludert. Ikke-asfyksi relaterte hendelser ble vurdert som episoder hvor pasienter ble nedkjølt innendørs, utendørs og nedsenkning i vann med åpenbar fri luftvei grunnet for eksempel flyteplagg (immersjon). Angående kjernetemperatur ble første målte brukt. Oftest er dette prehospital øsofagus temperatur, men enkelte ganger er dette ikke spesifisert. Ved manglende prehospital måling ble temperaturmåling ved ankomst sykehus brukt. Hjerterytme ble definert som første målbare rytme. Varighet av hjertekompresjoner ble vurdert som tid fra oppstart HLR til pasient ble påkoblet HLM eller ECMO. Første målte serum-Kalium verdier ble brukt.

2.4 Statistikk

All data ble samlet inn og registrert i Office Excel®. Relevant data ble analysert i SPSS (IBM SPSS statistics Version 28).

Materialet har relativt få pasienter med mange variabler, hvor de fleste ikke er normalfordelte. Jeg analyserte kontinuerlige data med nonparametriske metoder. Mann-Whitney *U* test ble brukt for å sammenlikne to grupper. For analyse av kategoriske data ble Chi square test brukt. I de tilfellene hvor frekvensen var mindre enn fem for hvilken som helst observasjon i en 2 x 2 tabell, brukte jeg Fisher's exact test. For sammenlikning av tre grupper eller flere ble Kruskal-Wallis test brukt. All relevant data ble analysert med logistisk regresjonsanalyse. Resultatene er oppgitt som median, 25. persentilen (Q1) og 75. persentilen (Q3) om ikke annet er oppgitt. Enkelte variabler er normalfordelte og blir derfor framstilt med gjennomsnittsverdi og standardavvik.

P-verdi under 0,05 ble satt som grense for signifikans.

HOPE-score ble vurdert likt som de to foregående studiene. Alle deltagerne i den nordnorske kohorten fikk sin egen score basert på de seks variablene i selve scoren. Overlevende ble sammenlignet mot ikke-overlevende. $HOPE \geq 0,10$ ble brukt som testkriteriet for overlevelse. Dette ble sammenlignet mot dagens modell (serum Kalium ≤ 12 mmol/L). Selve modellen ble vurdert gjennom Box-plot, ROC-analyse, og sensitivitet/spesifisitet vurderinger.

2.5 Formelle godkjenninger

Det ble søkt om tillatelse fra Regional etisk komité nord (REK nord) for tilgang til pasientjournaler og behandling av data. Da studien faller utenfor disse institusjonenes ansvarsområde og regnes som en kvalitetssikring ble det søkt om og innvilget lokal godkjenning. Søknaden ble godkjent av personvernombudet (PVO) lokalt den 23.03.2020.

3 Resultater

Resultatene blir presentert kronologisk etter formålet med studien. Jeg vil starte med å presentere den nordnorske kohorten. Den andre delen vil ta for seg en ekstern validering av HOPE-score. Den tredje delen vil se på andre mulige signifikante variabler for den nordnorske kohorten, og den siste delen vil ta for seg utviklingen av hypotermibehandling ved UNN Tromsø.

3.1 Epidemiologiske data av den nordnorske kohorten

Innsamlingen fra sykehusdatabasen frembrakte totalt 61 mulig pasienter. Etter gjennomlesning av alle pasientjournaler ekskluderte jeg fire pasienter, med et gjenværende totalt antall på 57 pasienter. 12 pasienter overlevde og 45 døde. Dette resulterte i en gjennomsnittlig overlevelse på 21 % (95 % CI: 11 - 34 %). Karakteristikk for de 57 pasientene oppvarmet med ECLS i perioden 1985 - 2021 er oppsummert i vedlegg 2.

3.1.1 Innleggelsesdato, alder, kjønn og temperatur.

Det har vært en økning over de tre periodene i antall innlagte pasienter ved sykehuset. Fra 1985 – 1998 ble ti personer innlagt, og ingen overlevde. Fra 1999 – 2012 ble 23 pasienter innlagt hvorav syv overlevde. Fra 2013 – 2021 ble 24 pasienter innlagt, og fem pasienter overlevde. Det var ingen sammenheng mellom innleggelsesdato og overlevelse ($p = 0,143$). Den yngste pasienten som tok del i studien var ett år gammel og den eldste var 76 år gammel, med en median alder på 27 år. Gjennomsnittlig første målte temperatur var på 24°C, hvor den

kaldeste pasienten hadde en temperatur på 14,4°C og den varmeste 32,9°C. Totalt 20 kvinner og 37 menn ble innlagt over alle tre periodene. Det var ingen signifikant forskjell mellom overlevende og ikke-overlevende blant variablene.

3.1.2 Nevrologisk status ved utskrivelse

Åtte av tolv overlevende (66,7 %) oppnådde god restitusjon med ingen funksjonshemming, Glasgow outcome scale (GOS 5). Tre overlevende (25 %) hadde moderat funksjonshemming (GOS 4). En overlevende (8 %) hadde alvorlig funksjonshemming (GOS 3). En pasient gikk inn i en vegetativ tilstand i over ett år (GOS 2) (2).

3.1.3 Mekanisme for hypotermi og asfyksirelaterte hendelser

Av de 12 overlevende hadde syv pasienter (58 %) asfyksi-relatert årsak til aksidentell hypotermi med hjertestans. Blant de som ikke overlevde hadde 33 personer (73 %) asfyksi-relatert årsak. Pasientene som var offer for snøskred, hadde dårlig utfall med 12 døde (27 %) og ingen overlevende. 23 pasienter (51 %) døde grunnet submersjon. Begge variablene er asfyksi-relatert. Pasientgruppen vår hadde et lite antall personer med aksidentell hypotermi og hjertestans grunnet luftnedkjøling (1 overlevende (8 %), og 5 ikke-overlevende (11 %)). Det var ingen signifikant forskjell mellom overlevende og ikke-overlevende blant mekanisme for hypotermi ($p = 0,097$) og primær asfyksi ($p = 0,252$).

3.1.4 Blodgassanalyse ved innleggelse og leverenzymmer

Ingen pasienter med serum Kalium konsentrasjon > 12 mmol/L overlevde. Den høyeste registrerte serum Kalium konsentrasjonen hos en overlevende var 9,40 mmol/L. Det var signifikant forskjell mellom serum Kalium nivå blant overlevende og ikke-overlevende ($p = 0,03$). For laktat hadde overlevende en gjennomsnittskonsentrasjon i serum på 12,5 mmol/L (standardavvik 4,5) mot 18,9 mmol/L for ikke-overlevende (standardavvik 5,5). Det var signifikant forskjell mellom serum laktat nivå mellom overlevende og ikke-overlevende ($p = 0,045$). Det var ingen signifikant forskjell mellom pH, s-Natrium og BE.

Det var en signifikant forskjell blant s-ALAT ($p = 0,021$) og s-ASAT ($p = 0,037$) mellom overlevende og ikke overlevende, for høyeste verdi målt innen to dager fra innleggelse.

3.1.5 HLR-tid

Den lengste registrerte HLR tiden i gruppen for overlevende var 274 minutter, og den lengste registrert HLR tiden var på 540 minutter. Den lange HLR tiden representerer det store

nedslagsfeltet med lange avstander og tidskrevende transport. Median HLR tid for overlevende var 104 minutter (78 - 102 min). For ikke-overlevende var median HLR tid 145 minutter (112 – 193 min). Det var ingen signifikant forskjell mellom HLR-tid blant overlevende og ikke-overlevende. ($p = 0,147$)

3.2 Ekstern validering av HOPE-score

Oppsummering av pasientkarakteristikk mellom den nordnorske kohorten ($n=57$), HOPE kohort ($n=286$), og første validerings kohort ($n=122$), er presentert i Tabell 1.

Den nordnorske kohorten var yngre enn pasientgruppene i de to foregående studiene (median 27 år vs. 35 & 50 år), og hadde flere tilfeller av asfyksi-relaterte hendelser (70 % vs. 51 % & 38 %). Det var færre tilfeller av luftnedkjøling innlagt ved UNN (10 % vs. 35 % & 56 %).

Pasientene i den nord-norske kohorten hadde lengre HLR tid enn de andre kohortene (median 143 min vs. 120 & 107 min), og et høyere nivå av serum Kalium ved innleggelse (5,5 mmol/L vs. 4,6 & 4,7 mmol/L). Temperaturen var den samme for alle gruppene. Overlevelsen var nesten halvert for den nordnorske kohorten (21 % vs. 37 % & 42 %).

Tabell 1: Oppsummering pasientkarakteristikk mellom de tre ulike kohortene.

	HOPE-score kohort (n=286)	Første validerings kohort (n=122)	Nord-norsk kohort (n=57)
Kontinuerlige prediktorer, median (IQR)			
Alder (år)	35 (16–55)	50 (34–59)	27 (17-47)
Temperatur (°C)	24 (22–27)	24 (22–27)	24 (22-27)
Serum-Kalium (mmol/L)	4.7 (3.6–6.6)	4.6 (3.7–6.1)	5.5 (4.3-8.7)
HLR varighet (min)	120 (85–169)	107 (68–150)	143 (98-185)
Kategoriske prediktorer, n (%)			
Kjønn:			
Kvinne	71/286 = 25 %	26/122 = 21 %	20/57 = 35 %
Mann	215/286 = 75 %	96/122 = 79 %	37/57 = 65 %
Mekanisme for hypotermi:			
Luft	98/283 = 35 %	66/117 = 56 %	6/57 = 10 %
Immersion	40/283 = 14 %	7/117 = 6 %	9/57 = 16 %
Submersion	94/283 = 33 %	39/117 = 33 %	30/57 = 53 %
Snøskred	51/283 = 18 %	5/117 = 4 %	12/57 = 21 %
Mekanisme:			
Ikke-asfyksi relatert	138/283 = 49 %	73/117 = 62 %	17/57 = 30 %
Asfyksi-relatert	145/283 = 51 %	44/117 = 38 %	40/57 = 70 %
Overlevelse:	106/286 = 37 %	51/122 = 42 %	12/57 = 21 %

Hope-score ble kalkulert med likningen gitt fra den opprinnelige studien (3). Den endelige scoren inkluderte seks prediktorer med åtte parameter; $score = 2.44 - 1.55 \times male - 1.95 \times (\text{asphyxia-related mechanism}) - 0.0191 \times age - 2.07 \times \log_2 \text{potassium} - 0.573 \times \log_2 (\text{CPR duration}) + 0.937 \times temperature - 0.0247 \times temperature^2$. Denne scoren er uttrykt i en logistisk skala. Hope overlevelse prediksjon ble anslått ved å bruke; $HOPE \text{ survival probability} = \exp(\text{score}) / (1 + \exp(\text{score}))$. En oversikt over HOPE score og HOPE overlevelse i vår kohort er framstilt i Tabell 2.

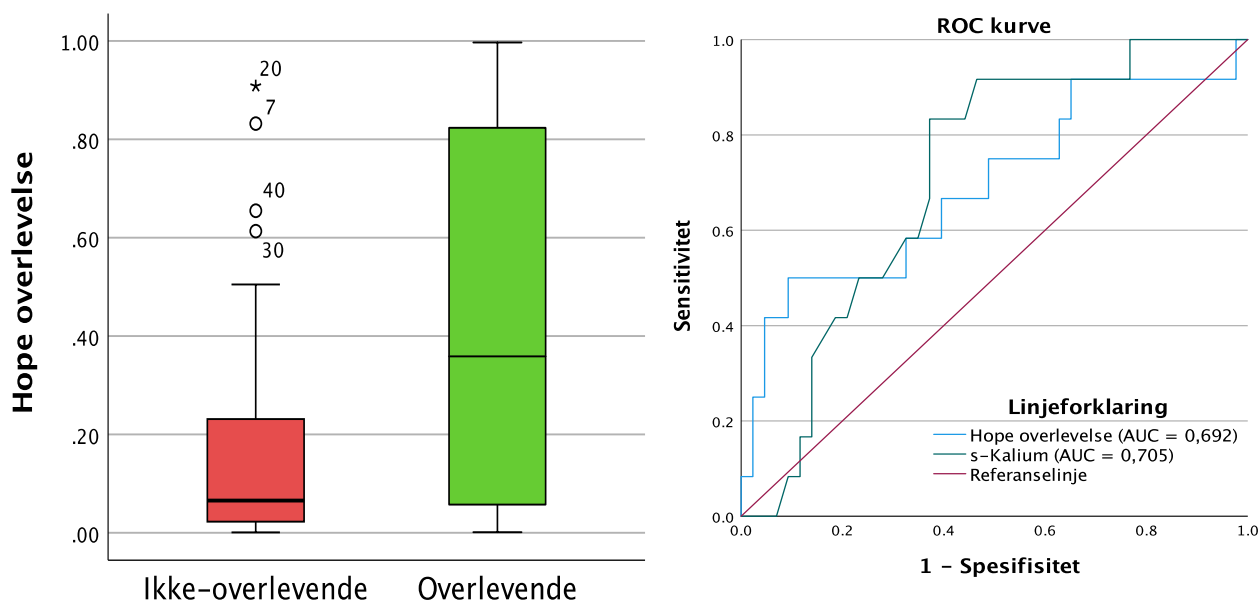
	Overall (n=57)				Survivors (n=12)				Non-survivors (n=45)				P-value
	Min	Mean	Max	SD	Min	Mean	Max	SD	Min	Mean	Max	SD	
Hope score	-6,96	-2,11	5,72	2,57	-6,81	-0,59	5,72	3,27	-6,96	-2,54	2,29	2,20	0,04
Hope survival	0,00	0,24	1,00	0,29	0,00	0,44	1,00	0,39	0,00	0,18	0,91	0,23	0,04

Tabell 2: HOPE score og HOPE overlevelse for vår kohort.

HOPE overlevelse kalkulert for den nordnorske kohorten gikk fra 0 % - 100 %, med et gjennomsnitt på 24 %. Dette er nært den empiriske overlevelsen på 21% som kan tilsi god kalibrering av modellen. De overlevende hadde en bedre predikert overlevelse enn ikke-overlevende (44 % vs. 18 %). Blant de overlevende hadde vi en kalkulert overlevelse mellom 0 % - 100 %. Hos de som ikke overlevde, var den kalkulerte overlevelsen mellom 0 % - 91 %. Sammenliknet med de to andre kohortene, er vår gjennomsnittlige HOPE score, for vår kohort med 57 pasienter lavere enn i de to foregående studiene (-2,11 vs. -1,02 & -1,24), noe som kan stemme da vår kohort hadde mindre gjennomsnittlig overlevelse. Standardavvik var tilnærmet lik for alle gruppene (2,57 vs. 2,27 & 2,62).

Box-plots av HOPE overlevelse er kalkulert for både overlevende og ikke-overlevende og er framstilt i Figur 2. Til høyre i figuren er det gjort en ROC-analyse for å fremstille testens evne til å skille mellom de to gruppene. Arealet under kurven (AUC) var 0,692 (95 % CI: 0,504 – 0,880), som kan tyde på dårlig diskriminering. Sammenliknet med de to andre kohortene

hadde vår kohort en lavere AUC (0,692 vs. 0,866 & 0,825). Kurven for serum-Kalium er også lagt inn i ROC analysen. Denne viser bedre egenskaper alene, enn HOPE med en AUC på 0,705 vs. 0,692.



Figur 2:
Til venstre: HOPE prediksjon mellom overlevende og ikke-overlevende (boxplots). Til høyre: ROC-kurve som viser estimert sannsynligheten for overlevelse blant våre 57 pasienter ved å bruke enten HOPE eller s-Kalium. AUC = område under kurven.

Sensitiviteten og spesifisiteten for testen (HOPE overlevelse), og serum-Kalium vises i Tabell 3. Tabellen viser at sensitiviteten for s-Kalium kriteriet var høyest i testen (92-100 %), likevel var spesifisiteten lav 38 % (for serum Kalium ≤ 8 mmol/L) og kun 9 % (95 % CI: 2,5 % - 21,2 %) for s-Kalium ≤ 12 mmol/L, som er det kriteriet som brukes ved UNN Tromsø i dag. Ved å bruke s-K⁺ som kriteriet for å initiere ECLS observeres flere falske positive (49 % - 72 %), men til gjengjeld en lav andel falske negative (0 % - 2 %). En pasient overlevde med serum-kalium ≥ 8 mmol/L. Enkelte resultater forbedret seg ved å ta i bruk HOPE $\geq 0,10$ som kriteriet for overlevelse. Spesifisiteten økte fra 9 % (serum Kalium ≤ 12 mmol/L) til 56 %, og den falske positive andelen falt fra 72 % til 35 %. På den andre siden falt sensitiviteten fra 100 % (serum Kalium ≤ 12 mmol/L) til 67 %, og den falske negative andelen steg fra 0 % (serum Kalium ≤ 12 mmol/L) til 7 % kalkulert over alle pasientene, uavhengig om de er positive eller ikke. Totalt fire personer med HOPE $\leq 0,10$ overlevde.

Kriteriet (overlevelse) ^a	Sensitivitet	Spesifisitet	PPV ^d	NPV ^e	FP ^f	FN ^f
Serum Kalium ≤ 12 mmol/L	12/12 = 100 %	4/45 = 9 %	23 %	100 %	72 %	0 %
Serum Kalium ≤ 8 mmol/L	11/12 = 92 %	17/45 = 38 %	28 %	94 %	49 %	2 %
HOPE ≥ 0.05	9/12 = 75 %	18/45 = 40 %	25 %	86 %	47 %	5 %
HOPE ≥ 0.10	8/12 = 67 %	25/45 = 56 %	29 %	86 %	35 %	7 %
HOPE ≥ 0.20	7/12 = 58 %	31/45 = 69 %	33 %	86 %	25 %	9 %
HOPE ≥ 0.30	6/12 = 50 %	36/45 = 80 %	40 %	86 %	16 %	11 %
HOPE ≥ 0.40	6/12 = 50 %	38/45 = 84 %	46 %	86 %	12 %	11 %
HOPE ≥ 0.50	6/12 = 50 %	39/45 = 87 %	50 %	87 %	11 %	11 %

Tabell 3: Estimert sensitivitet, spesifisitet, PPV, NPV, FP og FN for ulike kriterier. HOPE = Hypotermia outcome prediction after ECLS (HOPE predikert overlevelse).

a) En verdi for serum Kalium manglet

b) Sensitiviteten er definert som sannsynligheten for at kriteriet er oppfylt blant de som overlevde.

c) Spesifisiteten er definert som sannsynligheten for at kriteriet ikke er oppfylt blant de som ikke overlevde.

d) Positiv prediktiv verdi (PPV) er definert som andelen av pasienter som overlevde blant de som oppfylte kriteriet.

e) Negativ prediktiv verdi (NPV) er definert som andelen av pasienter som døde blant de som ikke oppfylte kriteriet.

f) Falske positive (FP) og falske negative (FN) er uttrykt i prosent og kalkulert over alle pasientene, uavhengige om de overlevde eller ikke.

3.2.1 Falske negative (HOPE predikert overlevelse < 0,10)

Totalt fire pasienter med predikert overlevelse (HOPE) under 10 % overlevde.

Pasientkarakteristikk for disse pasientene med HOPE variabler er framstilt for hver enkel pasient i tabell 4.

Alle de overlevende i denne gruppen var menn, og var utsatt for primær asfyksi med submersjon som mekanisme. Eksponeringstiden for de fire ulike ofrene var mellom 25 - 60 minutter og temperaturen varierte fra 23 - 33 grader Celsius. Pasienten med høyest temperatur var kun eksponert i 10 minutter. Pasienten med lavest temperatur var eksponert i 40 minutter, og hadde en temperatur på 23,4°C, noe som tyder på rask nedkjøling. Serum kalium ved innleggelse var under 5,20 mmol/L for alle pasientene. HLR tiden varierte fra 96 minutter til 252 minutter, med et gjennomsnitt på 160 minutter, avhengig av avstanden fra UNN Tromsø. Selv om alle ofrene hadde kort eksponeringstid og relativt lavt s-K⁺ nivå ved innleggelse, hadde ofrene lav sannsynlighet for overlevelse basert på HOPE modellen (7 %, 4 %, 4 % og 0 %).

	Falske negative			
	Pasient nr. 1	Pasient nr. 2	Pasient nr. 3	Pasient nr. 4
Kjønn (M=1, K=0)	1	1	1	1
Alder	25	51	53	32
Asfyksi relatert	1	1	1	1
Mekanisme for hypotermi				
Luft	0	0	0	0
Snøskred	0	0	0	0
Submersjon	1	1	1	1
Immersjon	0	0	0	0
Første målte temperatur (°C)	23,4	27,2	27,8	32,9
HLR varighet (min)	252	96	107	184
Serum Kalium (mmol/L)	5,00	4,80	4,10	5,20
Eksposering (min)	40	25	60	10
Tid fra hjertestans til ROSC/ECMO (min)	292	101	165	194
Første registrere EKG				
Bradykardi	0	0	0	0
Asystole	0	1	1	0
QRS	0	0	0	0
VT/VF	1	0	0	1
Traume	0	0	0	1
Prehospital defibrillasjon	1	0	1	1
HOPE estimert overlevelse	0,07	0,04	0,04	0,00

Tabell 4: Pasientkarakteristikk for falske negative med HOPE variabler er framstilt for hver enkel pasient.

3.2.1.1 Falske negative blir sanne positive ved eliminering av asfyksi

Samtlige fire pasienter med lav HOPE predikert overlevelse ble ved innleggelse vurdert som kandidater for oppvarming på HLM/ECMO. Vurderingen baserte seg på kort eksponeringstid, tidlig oppstart av HLR og lave nivåer av s-K⁺. Alle pasientene ble utskrevet fra sykehuset i live.

Pasientene var utsatt for aksidentell hypotermi med sirkulasjonsstans grunnet drukning. Felles for alle pasientene var at de ble alle funnet med ansiktet ned i vannet og ble derfor vurdert som drukning med submersjon. De tre første pasientene var utsatt for drukningsulykke på vinterhalvåret. Gjennomsnittlig havtemperatur i Tromsø på denne tiden er 4,7°C (21). Den siste pasienten ble innlagt på sommeren hvor havtemperaturen i gjennomsnitt ligger på 9,9°C (21).

Den første pasienten var en 25 år gammel norsk mann som ble tatt av et snøskred da han kjørte en brøytebil i Lyngen-området. Både pasienten og brøytebilen ble kastet på havet. Pasienten ble funnet med hodet ned i vannet, og ble derfor vurdert som nedkjølt grunnet drukning med submersjon. Eksponeringstid ble estimert til ca 40 minutter, og pasienten hadde en HLR-varighet på 252 minutter. Første målte temperatur var 23,4°C og pasienten hadde en s-K⁺ på 5,0 mmol/l ved innleggelse. Pasienten ble lagt på ECLS og overlevde med minimale neurologiske sekveler.

Den andre pasienten var en 51 år gammel russisk statsborger som utsatt for en drukningsulykke og funnet med hodet ned i vannet. Derfor vurdert som submersjon. Eksponeringstiden ble vurdert til 25 minutter, og pasienten hadde en HLR-varighet på ca 96 minutter. Første målte temperatur var 27,2°C og pasienten hadde en s-K⁺ på 4,8 mmol/l ved innleggelse. Pasienten ble lagt på ECLS og overlevde med minimale neurologiske sekveler.

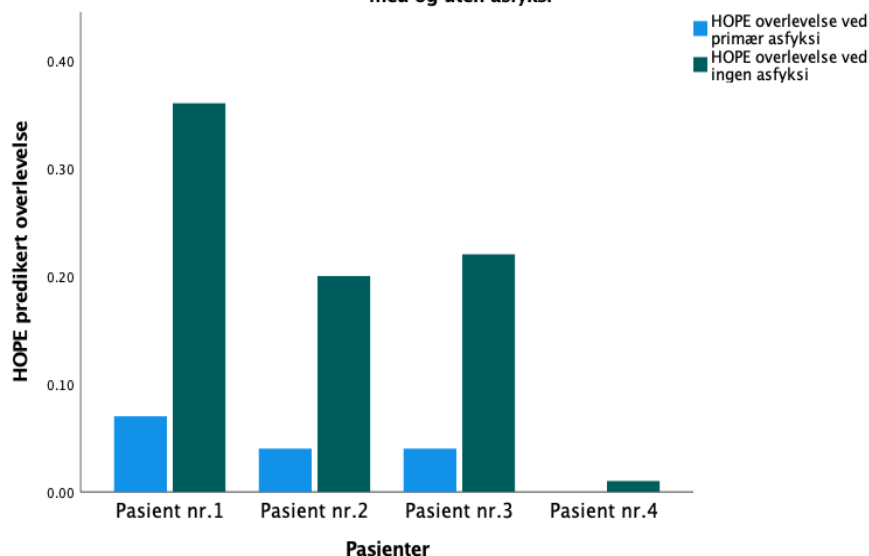
Den tredje personen var en 53 år gammel norsk mann som falt i havet da båten lå ved kai i Tromsø. Pasienten ble funnet av tilfeldige forbigående liggende med hodet ned i vannet. Derfor vurdert som aksidentell hypotermi med drukning og submersjon som mekanisme. Eksponeringstiden ble vurdert til maks 60 minutter, og pasienten hadde en HLR-varighet på ca 107 minutter. Første målte temperatur var 27,8°C og pasienten hadde en s-K⁺ på 4,1 mmol/l ved innleggelse. Pasienten ble lagt på ECLS og overlevde, men ble totalt pleietrengende etter hendelsen. Pasienten døde i en alder av 54 år, ca ett år etter hendelsen.

Pasient nummer fire var en 32 år gammel norsk mann som falt i havet fra en mollo under en fest i fjæra. Han var alkoholpåvirket, og ble funnet kort tid etter hendelsen flytende i havet med hodet ned i vannet. Hendelsen ble derfor vurdert som aksidentell hypotermi med sirkulasjonsstans grunnet drukning med submersjon. Eksponeringstiden ble vurdert til maks 10 minutter og pasienten hadde en HLR-varighet på ca 184 minutter. Første målte temperatur

var 32,9°C og pasienten hadde en s-K⁺ på 5,2 mmol/l ved innleggelse. Pasienten ble lagt på ECLS og overlevde. Han ble deretter overflyttet til annet sykehus.

HOPE score er avhengig av at behandlende personell gjør en korrekt vurdering om pasienten har vært utsatt for en primær asfyksi eller ikke. Figur 3 framstiller forskjellen i HOPE predikert overlevelse hos disse fire pasientene med og uten asfyksi. Figuren viser at tre av fire pasienter får en markant endret predikert overlevelse, kun ved å endre fra primær asfyksi til ingen asfyksi. Pasient nr. 1 hadde en endring av predikert overlevelse fra 7 % til 36 %. Pasient 2 og 3 hadde liknende stigning fra 4 % til ca. 20 %. Pasient nr. 4 hadde en liten økning fra 0 % til 1 %. Enkle vurderinger og observasjoner prehospitalt i en tidskritisk situasjon vil derfor ha stor betydning for pasientens predikerte overlevelse basert på HOPE.

Søylediagram som fremstiller de fire pasientenes (falske negative) predikerte overlevelse (HOPE), med og uten asfyksi



Figur 3: HOPE predikert overlevelse for fire pasienter som overlevde med HOPE < 0.10. Søylene viser forskjell i den predikerte overlevelsen mellom asfyksi relaterte hendelser og ikke-asfyksi relaterte hendelser.

3.2.2 ROC, Box plot og testens egenskaper ved eliminering av tre falske negative – ny ekstern validering

I retrospekt kan det vurderes slik at disse fire pasientene ikke ble utsatt for en primær asfyksi, men muligens en immersjon etterfulgt av en submersjon. Ved å eliminere primær asfyksi fra disse pasientene og legge de til i gruppen for ingen asfyksi får testen bedre egenskaper.

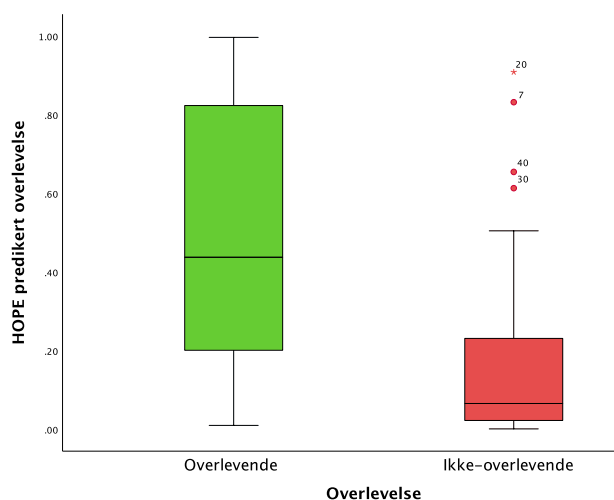
Variablene for HOPE score med p-verdier er oppsummert i tabell 5. Den kategoriske variabelen asfyksi/ingen-asfyksi fikk en signifikant forbedring fra tidligere analyse ($p = 0,03$). Andre kategoriske variabler som kjønn og type nedkjølingsmekanisme var ikke signifikante.

For de kontinuerlige variablene var det kun serum Kalium (mmol/L) målt ved innleggelse som var signifikant ($p = 0,03$).

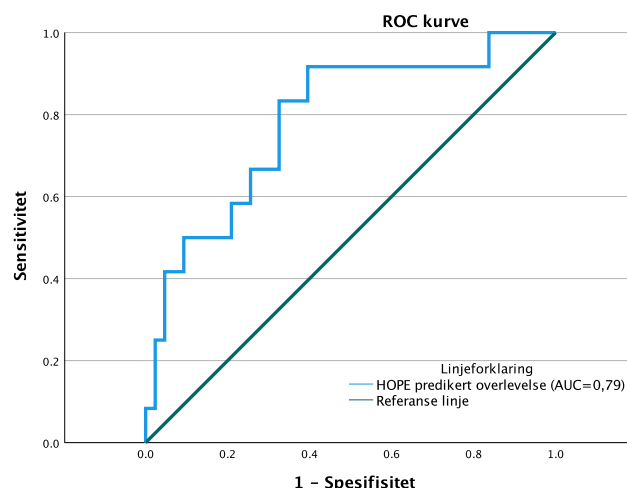
Tabell 5: HOPE variabler ved eliminasjon av tre falske negative. Nye p-verdier oppført.

	Overlevelse						p - verdi
	Overlevende			Ikke-overlevende			
	Count	Column N %	Median (IQR)	Count	Column N %	Median (IQR)	
Kjønn							0,415
<i>Kvinne</i>	5	41,7%		15	33,3%		
<i>Mann</i>	7	58,3%		30	66,7%		
Alder			30 (15-48)			27 (17-47)	
Asfyksi relatert	3	25,0%		33	73,3%		0,03
Type hypotermi							0,097
<i>Luft</i>	1	8,3%		5	11,1%		
<i>Snøskred</i>	0	0,0%		12	26,7%		
<i>Submersjon</i>	7	58,3%		23	51,1%		
<i>Immersjon</i>	4	33,3%		5	11,1%		
HLR-tid (min)			103,5 (78-182)			145 (112-193)	0,147
Første målte temperatur (°C)			24,2 (20,2-26,9)			24,3 (21,8-27,5)	0,613
Serum Kalium (mmol/L)			4,55 (3,60-5,15)			6,5 (4,60-9,15)	0,03
HOPE overlevelse			0,44 (0,20-0,82)			0,066 (0,02-0,25)	0,03

Box plots av HOPE predikert overlevelse er kalkulert for både overlevende og ikke-overlevende og er framstilt i figur 5. Sammenlignet med tidligere Box plot er både 25 % persentilen og median økt. I figur 4 er det gjort en ny ROC-analyse for å fremstille testens evne for å skille mellom de to gruppene. Arealet under kurven (AUC) = 0,79 (95 % CI: 0,636 – 0,934), som kan tyde på god diskriminering. Dette er en forbedring fra tidligere ROC kurve i vår studie (AUC=0,692). Sammenlignet med de to andre kohortene hadde vår kohort likevel en lavere AUC (0,79 vs. 0,866 & 0,825). ROC kurven viser også en forbedret AUC sammenlignet med ROC kurven for serum Kalium alene (0,79 vs. 0,705).



Figur 5: Box plot av HOPE predikert overlevelse for overlevende og ikke-overlevende med de falske negative klassifisert i gruppen for ikke-asfyksi.



Figur 4: ROC kurve med falske negative klassifisert i gruppen for ikke-asfyksi. AUC = 0,79

Sensitiviteten og spesifisiteten ble som forventet også forbedret. Dette framstilles i tabell 6. Sensitiviteten økte fra 67 % til 92 %, men spesifisiteten var den samme. Negativ prediktiv verdi (NPV) og positiv prediktiv verdi (PPV) hadde en økning. Falske negative ble som forventet redusert fra 7 % til 2 %. Sammenlignet med den opprinnelige studien «The HOPE score» har vår studie bedre spesifisitet (56 % vs. 51 %) men en dårligere sensitivitet grunnet en gjenstående falsk negativ (92 % vs. 100 %). HOPE predikert overlevelse er i dette tilfellet et overlegent triageverktøy og vil gi behandlere bedre beslutningsstøtte enn ved å bruke s-K⁺ alene.

Kriteriet (overlevelse) ^a	Sensitivitet	Spesifisitet	PPV ^d	NPV ^e	FP ^f	FN ^f
Serum Kalium ≤ 12 mmol/L	100 %	9 %	23 %	100 %	72 %	0 %
HOPE ≥ 0.10 falske negative klassifisert som asfyksi	67 %	56 %	29 %	86 %	35 %	7 %
HOPE ≥ 0.10 falske negative klassifisert som ikke-asfyksi	92 %	56 %	35 %	96 %	35 %	2 %
The HOPE score, opprinnelig studie (for sammenlikning)	100 %	51 %	55 %	100 %	31 %	0 %

Tabell 6: Sammenlikning av de ulike testene og deres testegenskaper.

- En verdi for serum Kalium manglet
- Sensitiviteten er definert som sannsynligheten for at kriteriet er oppfylt blant de som overlevde.
- Spesifisiteten er definert som sannsynligheten for at kriteriet ikke er oppfylt blant de som ikke overlevde.
- Positiv prediktiv verdi (PPV) er definert som andelen av pasienter som overlevde blant de som oppfylte kriteriet.
- Negativ prediktiv verdi (NPV) er definert som andelen av pasienter som døde blant de som ikke oppfylte kriteriet.
- Falske positive (FP) og falske negative (FN) er uttrykt i prosent og kalkulert over alle pasientene, uavhengige om de overlevde eller ikke.

3.2.3 Logistisk multivariabel regresjonsanalyse og baklengs elimineringsmetode

For å se på modellen i sin helhet brukte jeg logistisk multivariabel regresjonsanalyse.

Variablene som ble brukt var; alder, kjønn, HLR-tid, s-K⁺, asfyksi og temperatur. Analysen viste signifikante verdier for både asfyksi (p-verdi: 0,008, Exp(B): 0,045) og s-K⁺ (p-verdi: 0,046, Exp(B): 0,645). Hosmer og Lemeshow test for modellen med ikke signifikant p-verdi på 0,696 tyder på god kalibrering. Resultater er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7: Signifikante variabler i HOPE og odds-ratio (Exp(B)).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
<i>Steg 1.</i>								
<i>Alder</i>	-0,048	0,028	2,908	1	0,088	0,954	0,903	1,007
<i>Kjønn(mann)</i>	-0,836	1,040	0,646	1	0,422	0,434	0,056	3,329
<i>Temperatur (Celsius)</i>	-0,019	0,117	0,027	1	0,870	0,981	0,780	1,234
<i>s-K⁺ (mmol/l)</i>	-0,438	0,219	3,998	1	0,046	0,645	0,420	0,991
<i>Asfyksi(primær)</i>	-3,091	1,173	6,942	1	0,008	0,045	0,005	0,453
<i>HLR varighet (min)</i>	-0,009	0,006	2,390	1	0,122	0,991	0,980	1,002
<i>Konstant</i>	6,474	3,486	3,449	1	0,063	647,993		

I likhet med den opprinnelige studien ønsket jeg å se på den beste modellen med de opprinnelige variablene som ble identifisert i HOPE score; alder, kjønn, første rytme, asfyksi, s-K⁺, HLR-tid, oppvarmingsmetode, bevitnet stans og kjernetemperatur. Jeg brukte baklengs elimineringsmetode for å finne den beste modellen. Analysen ble gjort og det ble fjernet en og en variabel inntil alle gjenværende variabler hadde p-verdi <0,157 i henhold til AIC (Akaike Information Criterion) og den opprinnelige studien (3, 22, 23). Etter fem elimineringer endte modellen opp med fire variabler og fem parameter. De signifikante variablene var; alder (p-verdi: 0,07, Exp(B): 0,953), s-K⁺ (p-verdi: 0,05, Exp(B): 0,663), asfyksi (p-verdi: 0,006, Exp(B): 0,053), og HLR-tid (p-verdi: 0,075, Exp(B): 0,990). Resultatene er oppsummert i tabell 8. Hosmer og Lemeshow test viste ikke signifikante resultater ved noen av stegene. P-verdi ved femte eliminering var 0,902. Temperatur og kjønn var ikke signifikante variabler for den nordnorske kohorten.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Nedre	Øvre
Steg 5	<i>Alder</i>	-0,048	0,026	3,289	1	0,070	0,953	0,905	1,004
	<i>s-K (mmol/l)</i>	-0,412	0,210	3,836	1	0,050	0,663	0,439	1,000
	<i>Primær asfyksi</i>	-2,939	1,060	7,692	1	0,006	0,053	0,007	0,422
	<i>HLR-tid (min)</i>	-0,010	0,006	3,165	1	0,075	0,990	0,979	1,001
	<i>Konstant</i>	5,406	2,088	6,700	1	0,010	222,726		

Tabell 8: Gjenværende variabler etter fem elimineringer. Utklipp fra SPSS.

3.3 Utvikling hypotermibehandling ved UNN Tromsø basert på HOPE modellen

UNN Tromsø har hatt mulighet for ECLS siden 1985 da sykehuset tok imot sine første ofre for aksidentell hypotermi, med hjertestans. I perioden 1985-1998 mottok UNN totalt 10 pasienter i denne gruppen, hvorav ingen overlevde. Den første overlevende kom i 1999. Året etter ble hendelsen publisert, og er til dags dato, meg bekjent, det mest ekstreme tilfellet av aksidentell hypotermi hos voksne med suksessfull oppvarming (7). Pasienten var en 29 år gammel kvinne som ble nedkjølt til laveste målte temperatur på 13,7°C. Denne hendelsen førte til en større satsning ved UNN på denne pasientgruppen. I løpet av perioden 1999-2012 mottok UNN 23 pasienter hvorav syv overlevde, og fra 2013-2021 mottok UNN 24 pasienter hvorav 5 overlevde.

Pasientkarakteristikk basert på de ulike periodene er framvist i tabell 9. Antall innleggelser har økt over de tre periodene. Det er flere menn enn kvinner innlagt over alle periodene. Pasientene er i nyere tid oftere utsatt for primær asfyksi med submersjon som dominerende årsak. Eksponeringstiden, HLR-tiden og tiden fra hjertestans til ROSC/ECMO har gått ned over de tre periodene. Dette stemmer godt overens da UNN har rettet et sterkt søkelys på utbygging og utvikling av prehospitale tjenester de siste årene.

Tabell 9: Pasientkarakteristikk over de tre ulike periodene: 1985-1998, 1999-2012, og 2013-2021.

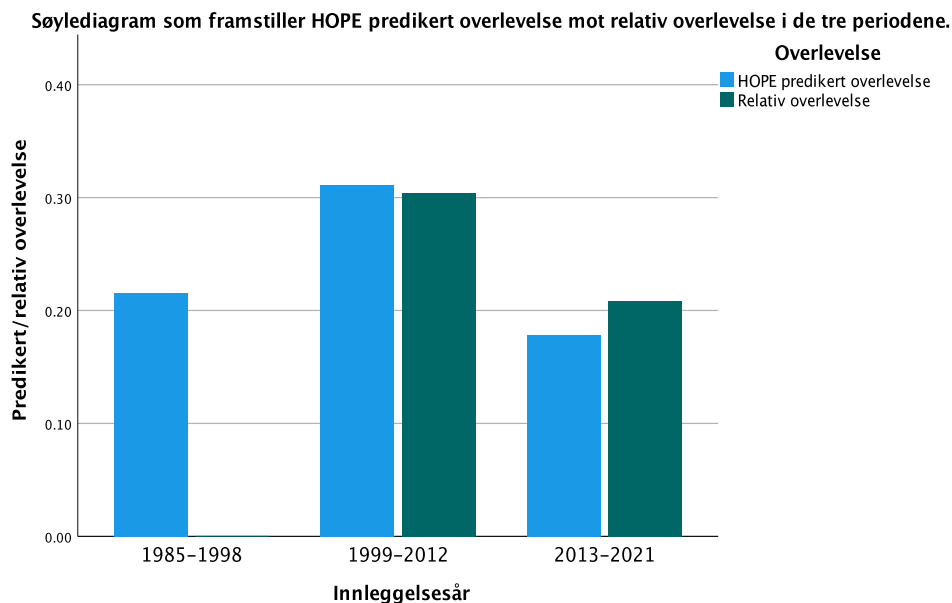
	Innleggelse år									
	1985-1998			1999-2012			2013-2021			P-value
	Count (column N%)	Mean (SD)	Median (IQR)	Count (column N%)	Mean (SD)	Median (IQR)	Count (column N%)	Mean (SD)	Median (IQR)	
Innleggelser	10			23			24			
Kjønn										0,190
Kvinne	1 (10%)			9 (39,1%)			10 (41,7%)			
Mann	9 (90%)			14 (60,9%)			14 (58,3%)			
Alder		30 (24)			30 (17)			33 (22)		0,894
Primær asfyksi	5 (50%)			16 (69,6%)			19 (79,2%)			0,243
Type nedkjøling										0,285
Luft	3 (30%)			2 (8,7%)			1 (4,2%)			
Snøskred	2 (20%)			6 (26,1%)			4 (16,7%)			
Submersjon	4 (40%)			10 (43,5%)			16 (66,7%)			
Immersjon	1 (10%)			5 (21,7%)			3 (12,5%)			
Traume	2 (20%)			3 (13,0%)			7 (29,2%)			0,404
Eksposering (min)			228 (125-355)			43 (30-90)			60 (30-90)	0,178
HLR-tid (min)			172,5 (135-290)			145 (95-180)			120 (95-182)	0,131
Tid fra stans til ROSC/ECMO (min)			213 (125-355)			185 (95-274)			180 (110-194)	0,547
Serum Kalium (mmol/L)			5,65 (4,9-10,3)			5 (3,2-8,1)			5,55 (4,35-9,35)	0,259
HOPE predikert overlevelse		0,22 (0,28)			0,31 (0,34)			0,18 (0,24)		0,544
Overlevende	0 (0%)			7 (30,4%)			5 (20,8%)			0,148

HOPE predikert overlevelse var størst i perioden 1999-2012 (0,31), og lavest i perioden 2013-2021 (0,18). For perioden 1985-1998 var HOPE predikert overlevelse 22 %, men ingen overlevde. I perioden 1999-2012 var relativ overlevelse 30,4 %, og i den siste perioden var den relative overlevelsen 20,8 %.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom variablene i de ulike tidsperiodene. I figur 6 framstilles endringene i HOPE predikert overlevelse mot endringene i relativ overlevelse over de tre tidsperiodene. Fra den midterste perioden til den siste perioden har pasientene blitt dårligere (HOPE vurdering). Overlevelsen var høyest i den midterste

perioden. Ved å bruke HOPE for å vurdere tilstanden til pasientene og sammenlikne dette med den relative overlevelsen har det skjedd en utvikling i behandlingen ved UNN Tromsø. Pasientene har blitt dårligere, og behandlingen har blitt bedre. Dette kan observeres i figuren ved at den relative overlevelsen i den siste perioden har gått forbi den predikerte overlevelsen.

Figur 6: Sammenlikning mellom HOPE predikert overlevelse og relativ overlevelse i de tre tidsperiodene.



3.4 Begrensninger i studien

Det er enkelte usikkerhetsmomenter knyttet til datainnsamlingen. All data fra pasienter innlagt i perioden 1985-2012 er hentet fra tidligere datainnsamling, ved studien «Nobody is dead until warm and dead» (2). Forfatteren av denne studien har beskrevet usikre prehospitalt forløp, usikkerhet rundt temperaturmålinger prehospitalt angående målested (rektalt eller øsofagalt), og uklare anamneser med motstridende informasjon. I tillegg var komparentopplysninger lite utfyllende eller manglende i flere journaler. Anestesiskjema var dårligere utfylt for pasienter innlagt i den første perioden, men forbedret seg i andre og tredje periode. Forfatteren beskrev også en klar forbedring i journalføring mot slutten av siste periode (2012). Det var gjennomgående utfyllende og god journalføring i perioden 2013-2021.

4 Diskusjon

Studien er den andre eksterne valideringen av HOPE score. Datasettet på 57 pasienter inkluderte alle innlagte pasienter ved UNN Tromsø med aksidentell hypotermi og sirkulasjonsstans i perioden 1985-2021. Studien tilfører derfor både en objektiv-, domene- og en geografisk validering (24). Analysen av dataene skiller seg noe fra de to foregående studiene, men oppnår likevel god diskriminering og kalibrering av modellen.

I min første analyse av modellen oppnådde HOPE score en AUC på 0,69. Dette er betydelig lavere enn de to foregående studiene på henholdsvis 0,866 & 0,825, og tyder på dårlig diskriminering. AUC for s-Kalium alene var på 0,70 som tilsier at HOPE score ikke diskriminerer bedre enn serum-Kalium alene. Denne analysen var basert på det opprinnelige datasettet og inneholdt fire overlevende med HOPE score $< 0,10$ (falske negative). Ved nærmere undersøkelse av disse pasientene er alle klassifisert i gruppen for primær asfyksi. Det er usikkerhet om pasientene faktisk har hatt en primær asfyksi eller ikke. Type nedkjølingsmekanisme, HLR-tid og eksponeringstid hos disse pasientene skulle tilsi at de burde hatt en høyere s-K⁺ ved innleggelse enn faktisk observert. Grunnet dette ble pasientene klassifisert på nytt i gruppen for ingen asfyksi og analysene ble gjort om igjen.

I den andre analyse med falske negative klassifisert i gruppen for ingen asfyksi endte jeg til slutt opp med én gjenværende falsk negativ pasient. Resterende tre ble omgjort til sanne positive. Valideringens AUC var da på 0,79. Dette er fortsatt lavere enn i de to foregående studiene (0,866 & 0,825). Likevel var verdiene til de andre studiene innenfor 95 % konfidensintervallet for valideringen (øvre verdi på 0,934). AUC på 0,79 er akseptabel diskriminering, men nært 0,80 som tyder på eksepsjonell diskriminering av modellen (25). Kalibreringen av modellen var også god, med en gjennomsnittlig observert overlevelse kun 3 % lavere enn estimert overlevelse.

Fra et klinisk perspektiv framstår HOPE score i min siste validering som presis. Sensitiviteten for testen var 92 % og spesifisiteten 56 %. Den negative prediktive verdien (NPV) for testen var så høy som 96 % ved en cutoff på HOPE $< 0,10$. Dette er spesielt viktig for de pasientene som blir innlagt med en HOPE predikert overlevelse under 0,10. Jeg kan i min kohort anslå med 96 % sikkerhet at disse pasientene ikke vil overleve. Den initiale HOPE studien hadde en NPV på 100 % og den første eksterne valideringen hadde en NPV på 97 %. Denne forskjellen

i NPV er forårsaket i den nordnorske kohorten grunnet en pasient som overlevde med HOPE under 0,10.

Vurderingen om en pasient er utsatt for primær asfyksi eller ikke kan være utfordrende, både i snøskred, men også på havet. Observasjonene og vurderingene skjer ofte prehospitalt i en tidskritisk situasjon. De fleste som er utsatt for ulykker på havet i dette nedslagsområde vil bli nedkjølt raskt grunnet de kalde temperaturene. Avhengig av om pasienten har godt flyteutstyr eller ikke vil en eventuell asfyksi ofte inntreffe en stund etter selve hendelsen er varslet om, hvis ikke det er åpenbart at pasienten har vært under vann gjennom hele forløpet. Dette gjør at pasienter som tilsynelatende blir hentet opp under vann eller med hodet ned i vannet, likevel ikke trenger å være utsatt for en submersjon med primær asfyksi, men en immersjon etterfulgt av submersjon. Det vil være nærmest umulig for personell prehospitalt eller intrahospitalt å vurdere dette om man ikke har vitner til stedet under hele forløpet. Dette kan være grunnen til at enkelte pasienter er klassifisert i feil kategori.

HOPE score er avhengig av korrekt informasjon angående asfyksi da variabelen skaper store svingninger i estimert overlevelse (figur 3). Hvis HOPE skal tas i bruk som en beslutningsstøtte for videre behandling vil det derfor være etisk problematisk å klassifisere pasienter i gruppen for primær asfyksi ved usikkerhet i hendelsesforløpet. Det anbefales derfor å klassifisere pasienter i gruppen for ingen asfyksi i en situasjon hvor man er usikker. Dette gjelder spesielt ofre for aksidentell hypotermi grunnet drukning eller snøskred.

De andre variablene i HOPE score endrer ikke utfallet like dramatisk som asfyksi. Variablene s-K⁺, temperatur, kjønn, og alder vil i de fleste tilfellene være enkle å fastslå og har liten fare for feiltolkning. Variabelen HLR-tid kan i enkelte tilfeller ved dårlig kommunikasjon feiltolkes. Likevel skaper ikke denne variabelen store endringer i HOPE score og man vil kunne bruke ett estimat og likevel oppnå en valid score.

Ingen av pasientene med serum-Kalium > 12mmol/L overlevde. Den høyeste registrerte serum-Kalium ved innkomst hos de som overlevde var 9,40 mmol/L. Dette støtter dagens retningslinje om en øvre grense for serum-Kalium på 12 mmol/L for videre resuscitering og behandling.

De overlevende hadde generelt gode neurologiske funksjoner ved utskrivelse, og minimalt med sekveler. Blant de 12 overlevende oppnådde åtte pasienter god restitusjon med ingen til liten funksjonshemming. Tre overlevende hadde moderat funksjonshemming og en overlevende hadde alvorlig nedsatt funksjon. Disse resultatene er hentet fra enkle neurologiske undersøkelser og kognitive vurderinger. Det er viktig å presisere at disse resultatene ikke gjenspeiler et godt bilde av pasientenes egentlige funksjon og vil for eksempel ikke si noe om tap av adaptive ferdigheter. Det anbefales derfor at det i framtiden gjøres studier og kartlegging av både kognitive/adaptive funksjoner hos disse pasientene i årene etter vellykket resuscitering og oppvarming.

Alle de overlevende ble behandlet fra 1999 til 2021. Det har pågått et kontinuerlig arbeid ved UNN Tromsø for å heve kompetansen og behandlingen denne pasientgruppen får. Fra første overlevende i 1999 ble fokuset for alvor rettet mot denne pasientgruppen og UNN har arbeidet etter ordtaket: «*ingen er død, inntil varm og død*». Dette har ført til at UNN har behandlet alle pasienter utsatt for aksidentell hypotermi med hjertestans likt, inntil irreversible årsaker som for eksempel hjerneødem eller iskemi, uforenelig med liv har oppstått. Utviklingen ved UNN Tromsø har vært positiv over de siste tre periodene med økende antall innleggelser, flere pasienter med asfyksi relaterte hendelser og en bedret overlevelse. I den siste perioden er HOPE predikert overlevelse lavere enn observert overlevelse, som den eneste perioden.

Den etiske problemstillingen mellom overbehandling og nødvendig behandling kan være utfordrende hos disse pasientene. Slik jeg ser det kan HOPE brukes som en veiledning intrahospitalt for å danne seg ett statistisk bilde av prognose til pasienten. HOPE score under 10 %, er assosiert med død i 96 % av tilfellene. Er man i tvil, selv om pasienten har lav HOPE score, ser jeg ingen grunn til at en ikke kan starte å behandle pasienter med denne problemstillingen inntil irreversible årsaker uforenelig med liv oppstår, eller at kapasiteten er utfordret.

I perioden 2017-2022 foreligger det nå tre studier som har sett på HOPE scores evne til å predikere overlevelse. Totalt 465 pasienter har deltatt i studiene hvorav 169 pasienter har overlevd. Alle studiene har vist at HOPE score er overlegen mot dagens triagering. Flere eksterne valideringer vil kanskje være nødvendige. HOPE score kan antagelig i fremtiden abrogere det velkjente uttrykket: «*ingen er død, inntil varm og død*».

5 Konklusjon

Denne studien er den andre eksterne valideringen av HOPE score og viser god diskriminering og kalibrering av modellen. Klinisk viser HOPE predikert overlevelse presise egenskaper for den nordnorske kohorten. HOPE score kan fungere som et ekstra beslutningsverktøy intrahospitalt for å avgjøre om man skal oppvarme pasienter utsatt for aksidentell hypotermi med hjertestans.

Det anbefales at det fra denne dato journalføres HOPE score på alle pasienter innlagt med aksidentell hypotermi og sirkulasjonsstans ved UNN Tromsø. Dette som ett ledd i behandling og for bruk i forskning ved senere tidspunkt.

Videre anbefales det at alle pasienter utsatt for aksidentell hypotermi med drukning eller snøskred som mekanisme klassifiseres i gruppen for ikke-asfyksi, ved usikkerhet angående hendelsesforløpet. Feil klassifisering fører til store svingninger i HOPE-score og kan medføre for lav predikert overlevelse i enkelte tilfeller. Denne informasjonen burde legges til i den originale web-baserte kalkulatoren til HOPE score.

Det er signifikante forskjeller mellom overlevende og ikke-overlevende i den nordnorske kohorten blant variablene; s-Kalium, laktat, asfyksi, s-ASAT, s-ALAT. For modellen HOPE predikert overlevelse var; alder (p-verdi: 0,07, Exp(B): 0,953), s-K⁺ (p-verdi: 0,05, Exp(B): 0,663), asfyksi (p-verdi: 0,006, Exp(B): 0,053), og HLR-tid (p-verdi: 0,075, Exp(B): 0,990) signifikante i henhold til AIC.

Utviklingen av hypotermibehandlingen ved UNN Tromsø har forbedret seg gjennom de tre periodene. I den siste perioden har den relative overlevelsen gått forbi den predikerte overlevelsen.

6 Referanser

1. Hunyadi-Antičević S, Protić A, Patrk J, Filipović-Grčić B, Puljević D, Majhen-Ujević R, et al. [EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES FOR RESUSCITATION 2015]. *Lijec Vjesn.* 2016;138(11-12):305-21.
2. Hilmo J, Naesheim T, Gilbert M. "Nobody is dead until warm and dead": prolonged resuscitation is warranted in arrested hypothermic victims also in remote areas--a retrospective study from northern Norway. *Resuscitation.* 2014;85(9):1204-11.
3. Pasquier M, Hugli O, Paal P, Darocha T, Blancher M, Husby P, et al. Hypothermia outcome prediction after extracorporeal life support for hypothermic cardiac arrest patients: The HOPE score. *Resuscitation.* 2018;126:58-64.
4. Lars-Jøran Andersson OMF, Knut Fredriksen, Tor Magne Gamst, Mads Gilbert, Stig Eggen Hermansen, Truls Myrmed og Torvind Næsheim. Veileder for håndtering av aksidentell hypotermi i Helse Nord - 1.reviderte utgave juli 2019/2019 Juli 2019:[27 p.]. Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/api/File/GetFile?entityId=133008>.
5. Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. *Qjm.* 2002;95(12):775-85.
6. Wood SC. Interactions between hypoxia and hypothermia. *Annu Rev Physiol.* 1991;53:71-85.
7. Gilbert M, Busund R, Skagseth A, Nilsen PA, Solbø JP. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet.* 2000;355(9201):375-6.
8. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 1992;20(10):1402-5.
9. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 1994;331(26):1756-60.
10. Breen EG, Coghlan JG, Egan E, McCarthy CF. Impaired coagulation in accidental hypothermia of the elderly. *Age Ageing.* 1988;17(5):343-6.
11. JURKOVICH GJMDG, WILLIAM B. M.D.; LUTERMAN, ARNOLD M.D., F.R.C.S., F.A.C.S.; CURRERI, P. WILLIAM M.D., F.A.C.S. . Hypothermia in Trauma Victims. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 1987;27(9):1019-24
12. Boyd J, Brugger H, Shuster M. Prognostic factors in avalanche resuscitation: a systematic review. *Resuscitation.* 2010;81(6):645-52.
13. climate NMI. Tromsø last 13 months 2020 [Available from: <https://www.yr.no/en/statistics/graph/1-305409/Norway/Troms%20og%20Finnmark/Troms%C3%B8/Troms%C3%B8>].
14. sentralbyrå S. 11342: Areal og befolkning, etter region, statistikkvariabel og år [Statistics]. : SSB; 2020 [cited 2022 06.01.22]. Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/11342/tableViewLayout1/>.
15. Schaller MD, Fischer AP, Perret CH. Hyperkalemia. A prognostic factor during acute severe hypothermia. *Jama.* 1990;264(14):1842-5.
16. Hauty MG, Esrig BC, Hill JG, Long WB. Prognostic factors in severe accidental hypothermia: experience from the Mt. Hood tragedy. *J Trauma.* 1987;27(10):1107-12.
17. Brown DJ, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1930-8.
18. Farstad M, Andersen KS, Koller ME, Grong K, Segadal L, Husby P. Rewarming from accidental hypothermia by extracorporeal circulation. A retrospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(1):58-64.
19. Pasquier M, Rousson V, Darocha T, Bouzat P, Kosiński S, Sawamoto K, et al. Hypothermia outcome prediction after extracorporeal life support for hypothermic cardiac arrest patients: An external validation of the HOPE score. *Resuscitation.* 2019;139:321-8.

20. Lott C, Truhlář A, Alfonzo A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021;161:152-219.
21. temperature S. Vanntemperatur i Tromsø etter måned 2022 [Available from: <https://no.seatemperature.net/current/norway/tromso-troms-norway>].
22. Ambler G, Brady AR, Royston P. Simplifying a prognostic model: a simulation study based on clinical data. *Statistics in medicine*. 2002;21(24):3803-22.
23. Burnham KP. Model selection and multimodel inference. A practical information-theoretic approach. 1998.
24. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*. 2012;98(9):691-8.
25. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1315-6.

Vedlegg 1:

<https://www.hypothermiascore.org/>



Hypothermia Outcome Prediction after Extracorporeal Life Support for Hypothermic Cardiac Arrest Patients. Estimation of the survival probability using HOPE.



HOPE is the result of an international collaborative project initiated and led by the Emergency Department of the University Hospital of Lausanne, Switzerland.

HOPE provides a prediction of the survival probability in hypothermic cardiac arrest patients undergoing Extra-Corporeal Life Support (ECLS) rewarming. The survival probabilities range from 0% to 100% chance of survival to hospital discharge.

A cutoff of 10% to decide which hypothermic patients in cardiac arrest would benefit or not from ECLS rewarming was evaluated in an external validation study. The negative predictive value of a HOPE probability <10% was of 97%, and the AUC under the ROC curve was of 0.825 which suggest excellent discrimination.

HOPE should not be considered a substitute for clinical judgment or assessment. Of note, one is of course free to use a different cut-off than the proposed threshold of 10% for different subgroups of the population (e.g. for children). The proportion of avalanche victims was low in the validation HOPE study (4%). We recommend to use HOPE cautiously in this specific group of patients.

Estimates are desirable if variables are not known (e.g. age, CPR duration and temperature).

Age (in years)	<input type="text"/>
Sex	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female
Hypothermia	<input type="radio"/> with asphyxia (head fully covered by water or snow) AND in cardiac arrest at extrication <input type="radio"/> without asphyxia (immersion, outdoor or indoor cold exposure)
CPR duration (min)	<input type="text"/>
Serum Potassium (mmol/L)	<input type="text"/>
Temperature scale	<input checked="" type="radio"/> Celsius <input type="radio"/> Fahrenheit
Temperature	<input type="text"/>
If you are using the HOPE survival probabilities to guide your decision about a real case, we would appreciate if you could give us your email address. We may contact you for additional information, specifically if ECLS was provided, and whether the patient survived or not.	<input type="text"/>
Validate / submit	<input type="button" value="Submit"/>

Vedlegg 2:

	Overlevelse										
	Overlevde					Ikke-overlevende					P-value
	Count	Column N %	Median (IQR)	Mean	Standard Deviation	Count	Column N %	Median (IQR)	Mean	Standard Deviation	
Innleggelses (år):											
1985-1998	0	0,0%				10	22,2%				0.143
1999-2012	7	58,3%				16	35,6%				
2013-2021	5	41,7%				19	42,2%				
Kjønn:											
Kvinne	5	41,7%				15	33,3%				0.415
Mann	7	58,3%				30	66,7%				
Alder (år)			30 (15-48)					27 (17-47)			0.977
Asfyksi	7	58,3%				33	73,3%				0.252
Mekanisme for hypotermi:											
Luft	1	8,3%				5	11,1%				0.097
Snøskred	0	0,0%				12	26,7%				
Submersjon	7	58,3%				23	51,1%				
Immersjon	4	33,3%				5	11,1%				
Traume	1	8,3%				11	24,4%				0.213
Eksponeringsstid (min)			40 (10-60)					60 (30-125)			0.174
Første målte serum-kalium (mmol/L)			4,55 (3,60-5,15)					6,5 (4,60-9,15)			0.030
Først målte temperatur (Celsius)				23,6	5,2				24,3	4,6	0.631
Laveste målte temperatur (Celsius)				23,3	5,4				23,8	4,6	0.829
Observerte hjerTESTANS	4	33,3%				5	11,1%				0.082

Hjerterytme (første registrerte)											
Bradykardi	0	0,0%			1	2,3%					0.481
Asystole	5	41,7%			28	63,6%					
QRS	2	16,7%			4	9,1%					
VT/VF	5	41,7%			11	25,0%					
Prehospital defibrillering	6	54,5%			4	15,4%					0.022
HLR varighet (min)			104 (78-182)				145 (112-193)				0.147
Tid fra hjertestans til HLR (min)			10 (5-40)				25 (5-45)				0.407
Tid fra hjertestans til ROSC/ECMO (min)			138 (83-187)				183 (115-265)				0.104
Tid fra ECMO til hjerterytme (min)			23 (5-54)				25 (11-45)				0.840
Oppvarmingstid (min)				137	64			120	62		0.371
Oppvarmingsmetode:											0.579
ECMO	2	16,7%			9	20,0%					
HLM	10	83,3%			36	80,0%					
Intraoperativ overlevelse	12	100,0%			28	62,2%					0.008
Diurese under oppvarming (ml)			450 (199-1120)				140 (0-600)				0.031
Blodgass ved innleggelse											
pH				6,79	0,25			6,64	0,29		0.160
pO2 (kPa)			15,1 (9,0-43,9)				12,35 (7,24-30,30)				0.374
pCO2 (kPa)			7,66 (6,11-12,70)				9,6 (6,6-13,3)				0.661
BE (mmol/L)				-23,2	6,6			-25,9	6,7		0.227
Laktat (mmol/L)				12,5	4,5			18,9	5,5		0.045
Serum-Natrium (mmol/L)			140 (133-149)				142 (136-146)				0.617
Serum-Kalium (mmol/L)			4,55 (3,60-5,15)				6,5 (4,6-9,15)				0.030
Blodprøver høyeste målte innen to dager:											

s-ALAT (U/L)			141 (59-434)					487 (176-697)			0.021
s-ASAT (U/L)			366 (148-1066)					1212 (480-2009)			0.037
s-CK (U/L)			3195 (1360-32932)					11846 (2038-25362)			0.537
s-CKMB (µg/L)			86 (62-158)					114 (48-208)			0.928
s-TnT (ng/L)			1982 (356-3314)					2011 (366-5847)			0.782
s-Myoglobulin (µg/L)			6771 (2039-12870)					8342 (3189-22147)			0.381
Komplikasjoner:											
ARDS	5	41,7%				21	47,7%				0.709
Hjerte	4	33,3%				10	24,4%				0.391
Nyrer	4	33,3%				9	23,1%				0.358
Gastrointestinale	2	16,7%				8	21,1%				0.551
Nevrologiske	8	72,7%				19	48,7%				0.143
Postoperativt:											
Respirator tid (dager)			5 (3-14,5)					1 (0-3)			<0.001
ECMO tid (dager)			1 (0-3)					0 (0-1)			0.104
ICU-tid (dager)			8,5 (4,5-17,5)					1 (0-3)			<0.001
Tid på sykehus (dager)			35 (14-60)					1 (0-3)			<0.001
Utskrevet til:											<0.001
Død	0	0,0%				44	97,8%				
Annen ICU	2	16,7%				0	0,0%				
Annen avdeling	2	16,7%				0	0,0%				
Rehabilitering	3	25,0%				1	2,2%				
Hjemmet	5	41,7%				0	0,0%				
Hope overlevelse			0,36 (0,06-0,82)					0,07 (0,02-0,25)			0.044

