

**KLINISK BRUK AV MILD TERAPEUTISK HYPOTERMI
ETTER HJERTESTANS: ERFARINGER FRA TO PERIODER
VED UNN-TROMSØ (2004-2012)**



**MED-3950 5.-årsoppgave – profesjonsstudiet i medisin
Universitetet i Tromsø, våren 2013**

**LINN PEDERSEN ÅRNES og RENATE KJÆR BECH
Kull 2008**

**Veileder: Klinikkoverlege/prof. Mads Gilbert, Akuttmedisinsk klinikk, UNN-
Tromsø; IKM, UiT**

**Biveileder: Overlege Kristine Wærhaug Ph.D., Intensivavdelingen, OPIN-
klinikken, UNN-Tromsø**

Forord

Takk til:

Mads Gilbert

Kristine Wærhaug

Arne Skagseth

Elisabeth Evenseth

Birgith Nerskogen

Michel Stenberg

Journalarkivet ved UNN-Tromsø

Anders Årnes

Tom Wilsgaard

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
TAKK TIL:	2
INNHOLDSFORTEGNELSE	3
ORDFORKLARING	4
RESYMÉ	5
1. INTRODUKSJON	6
1.1 PROBLEMSTILLING	6
1.2 BAKGRUNN	7
1.3 ISKEMI OG TEMPERATUR	7
1.4 MILD TERAPEUTISK HYPOTERMI (MTH).....	8
1.4.1 Definisjon.....	8
1.4.2 Kontroversiell behandling?.....	8
1.4.3 Tre faser	9
1.5 HYPOTERMIBEHANDLING ETTER HJERTESTANS VED UNN-TROMSØ	11
1.6 METODER FOR NEDKJØLING VED INTENSIVAVDELINGEN, UNN-TROMSØ	13
2. MATERIALE OG METODE	14
2.1 STUDIEDESIGN	14
2.2 POPULASJON OG UTVALG	14
2.3 INNHENTING AV BAKGRUNNSINFORMASJON	14
2.5 BEREGNINGER	17
3. RESULTATER	18
3.1 PASIENTDATA OG -DEMOGRAFI	18
3.2 MILD TERAPEUTISK HYPOTERMI.....	19
3.2.1 Nedkjøling.....	19
3.2.2 Vedlikeholdsfasen.....	19
3.2.3 Oppvarming	21
3.3 OVERLEVELSE	21
4. DISKUSJON	22
4.1 OMFANG	22
4.2 DEMOGRAFI.....	22
4.2.1 Nedkjøling.....	22
4.2.2 Vedlikehold	23
4.2.3 Oppvarming	24
4.3 TEMPERATURKURVER	25
4.4 OVERLEVELSE	25
5. OPPSUMMERING OG KONKLUSJON	26
FIGURER OG TABELLER	27
LITTERATURLISTE	31

Ordforklaring

MTH: Mild terapeutisk hypotermi (kroppstemperatur mellom 32-34 °C)

ROSC: Return of spontaneous circulation

VF: Ventrikkelflimmer

VT: Ventrikkeltakykardi

RCT: Randomized controlled trials

GCS: Glasgow Coma Scale

DIPS: Distribuert Informasjons og Pasientdatasystem i Sykehus

SPISS/NAFreg: Norsk anesthesiologisk forenings register

ILCOR: International Liaison Committee on Resuscitation

AHA: American Heart Association

NRR: Norsk Resuscitasjonsråd

ERC: European Resuscitation Council

UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

Curariserende: Muskelblokkerende

Sedasjon: Kunstig, medikamentelt induisert søvn

Nosokomial infeksjon: Infeksjon oppstått under opphold på sykehus

Aksidentell hypotermi: Ikke-intensjonell reduksjon av kroppstemperatur som følge av ytre påvirkninger

Hypertermi: Kroppstemperatur over 37.5 °C.

Resymé

I 2002 ble det publisert to studier som beskrevet strategi for neuroprotektiv, oppfølgende behandling av pasienter som hadde gjennomgått vellykket gjenoppliving etter hjertestans, men uten å våkne opp. Behandlingsstrategien var kontroversiell og den kliniske effekten ikke særlig godt dokumentert. I 2004 innførte det akutt- og intensivmedisinske miljøet på UNN-Tromsø mild terapeutisk hypotermi (MTH) som oppfølgende behandling hos pasienter som etter gjenoppliving fra hjertestans ikke viste tegn til å våkne tross gjenopprettet, bærende sirkulasjon ("Return of spontaneous circulation", ROSC). MTH har vært en del av standardbehandlingen for denne pasientgruppen i snart ti år, uten at det foreligger systematiske data som dokumenterer om og hvordan behandlingsmålene er oppnådd.

Metode: Retrospektiv kvalitetskontroll av MTH slik den er brukt ved Intensivavdelingen, UNN-Tromsø. Vi gikk gjennom samtlige pasienter behandlet med MTH i UNN-Tromsø etter hjertestans i perioden 2004-2012 og systematiserte prehospital informasjon fra Utsteinskjema, kliniske og biokjemiske data fra pasientenes sykehusjournaler (DIPS og SPISS/NAFreg), og relevante interne behandlingsprotokoller i sykehusets DocMap-system.

Resultat: I perioden 2004-2012 ble 114 pasienter behandlet på Intensivavdelingen, UNN-Tromsø med MTH etter hjertestans. Vi valgte 47 av disse til vår sammenliknende studie. Gruppe 1 var 23 pasienter fra perioden 2004-2006, Gruppe 2 var 24 pasienter fra perioden 2011-2012. Pasientene i Gruppe 1 brukte lengst tid fra ROSC til oppnådd hypoterm måltemperatur (10.0 timer), de lå høyest i gjennomsnittstemperatur i behandlingsperioden (33.9 °C) og flest pasienter i Gruppe 1 ble hyperterme etter avsluttet MTH-behandling (82.6 %). Også i Gruppe 2 ble flertallet av pasientene hyperterme etter avsluttet hypotermibehandling (60.9 %).

Konklusjon: Hypotermibehandlingen av bevisstløse hjertestansoverlevende med bærende sirkulasjon ved UNN-Tromsø har fulgt den etablerte protokollen

i tråd med internasjonale retningslinjer. Imidlertid kan både nedkjølings- og oppvarmingsfasen gjennomføres med større presisjon i forhold til behandlingsmålene. Vi fant størst avvik i oppvarmingsfasen hvor flertallet av pasientene ble for varme.

De kliniske og prognostiske konsekvensene av manglende presisjon i temperaturoppnåelse bør studeres nærmere.

1. Introduksjon

Hvert år rammes om lag 2500 personer av plutselig og uventet hjertestans i Norge (1). De fleste skjer prehospitalt hos pasienter med koronar hjertesykdom. Flertallet dør umiddelbart eller etter mislykkede forsøk på gjenoppliving.

Systematisk forbedringsarbeid og dokumentasjon gjennom alle ledd i "kjeden som redder liv" fører til at stadig flere hjertestanspasienter også overlever til behandling på sykehus (2, 3). Internasjonale standarder for prehospital dokumentasjon etter "Utstein-metoden" muliggjør sammenlikning mellom systemer (4). Noen hjertestans-pasienter våkner helt opp etter gjenoppretting av bærende sirkulasjon (ROSC), mens noen forblir bevisstløse tross bærende sirkulasjon. For denne gruppen hjertestansoverlevende innførte det akuttmedisinske miljøet på UNN-Tromsø en standardisert protokoll for begrenset, mild nedkjøling (MTH). Den nye behandlingen startet høsten 2004, men kliniske data fra pasientforløpene er foreløpig ikke systematisk gjennomgått, tross nær ti års erfaring med en krevende behandlingsform.

1.1 Problemstilling

Vi ville finne svar på fem spørsmål:

1. Hvor mange pasienter er behandlet med MTH på UNN-Tromsø fra 2004 til 2012?
2. Har gjennomføringen av behandlingen forandret seg de siste ti årene?

3. Er behandlingskvaliteten i tråd med nasjonale og internasjonale retningslinjer?
4. Har behandlingskvaliteten endret seg gjennom ti-årsperioden målt som presisjon i temperaturkontroll?
5. Kan forbedringer gjennomføres basert på utviklingen av denne behandlingsformen siste ti år?

1.2 Bakgrunn

Begrepet "Kjeden som redder liv" ble introdusert av Mary Newman under en konferanse om lekfolk-HLR i 1988. Begrepet ble videreutviklet til en del av retningslinjene for gjenoppliving av The American Heart Association (AHA) i 1992 (5), og senere av The International Liaison Committee Of Resuscitation, ILCOR, i 1997 (6). Kjeden består av en serie med tiltak, og sjansen for å overleve hjertestans blir i stor grad bestemt av hvor tidlig tiltakene i kjeden utføres. Tiltakene består av tidlig forstått faresignal og alarm, tidlig lekfolk-HLR, tidlig defibrillering og tidlig medisinsk etterbehandling (3).

1.3 Iskemi og temperatur

De fleste pasientene som dør på sykehus etter resuscitering til bærende sirkulasjon fra plutselig hjertestans, dør på grunn av anoksisk hjerneskade (7). Moderat nedkjøling av slike pasienter har vist seg effektivt for å motvirke skadene som oppstår i hjernen ved iskemi og reperfusjon under og etter hjertestans (8-10). Samtidig reduseres mange potensielt skadelig biokjemiske prosesser i hjernen. Dannelsen av frie oksygenradikaler, frigjøring av skadelige aminosyrer, og forskyvning av kalsium over cellemembraner er noen eksempler. Lav kjernetemperatur senker stoffskiftet og nedsetter aktiviteten i hjernecellene. Da synker også behovet for O₂ (11, 12). Cerebral metabolisme reduseres 6-10 % per 1 °C temperaturreduksjon i hjernen. Senkes kroppstemperaturen til 32 °C, kan metabolismen reduseres med hele 65 % (13).

1.4 Mild terapeutisk hypotermi (MTH)

1.4.1 Definisjon

Definisjonen på hypotermi er at en organismes temperatur, grunnet tap av endogen varme, faller under det temperaturnivået som er påkrevd for normal metabolisme og organfunksjon (14). Gjennom biologisk homeostase og effektiv temperaturregulering, holdes normalt menneskets kjernetemperatur mellom 36.5–37.5 °C. Hypotermi er definert som kjernetemperatur under 35 °C. Ideen om terapeutisk hypotermi oppstod allerede i år 400 f.kr da Hippokrates beskrev hvordan man kunne pakke sårede soldater inn i snø for å minke blodtapet (15). Indusert hypotermi som ledd av en behandling er definert i de tre kategoriene “mild” (32-34 °C), “moderat” (28-32 °C) og “dyp” (>28 °C), og de ulike typene hypotermi benyttes innenfor ulike deler av medisinen (16-18).

1.4.2 Kontroversiell behandling?

Det har lenge vært vanlig å bruke hypotermi som ledd i behandlingen av pasienter med traumatisk hodeskade og i forbindelse med hjerte- karkirurgi, men det er relativt nytt i behandlingen av komatøse pasienter etter hjertestans. Bruken av terapeutisk hypotermi er omdiskutert og kontroversiell (13, 19-22).

I 2002 ble det publisert to randomiserte kliniske studier om bruken av indusert, mild terapeutisk hypotermi hos hjertestansoverlevende som forblir komatøse tross ROSC. I studiene ble 213 pasienter behandlet med mild hypotermi. Nevrologisk utfall og overlevelse i denne gruppen ble sammenlignet med en tilsvarende gruppe hjertestansoverlevende behandlet ved normotermi. Alle pasientene i disse studiene var komatøse etter hjertestansen, tross ROSC. Begge studiene konkluderte med bedre hjernefunksjon og bedre overlevelse i hypotermigruppen (17, 23, 24). Senere er flere liknende kliniske studier gjennomført med de samme konklusjonene: Fordelene for pasientgruppen er større enn behandlings-risikoen (25, 26). Det er fortsatt uenighet om behandlingen er sikker nok (27, 28).

Funnene fra de to studiene i 2002 gjorde at ILCOR og American Heart Association (AHA) i 2003 ga en anbefaling om behandling med MTH som et ledd i behandlingen etter hjertestans (18). Basert på dette kom NRR i 2003 med følgende anbefaling:

“Voksne pasienter som fortsatt er bevisstløse etter vellykket resuscitering fra ventrikkelflimmer utenfor sykehus, bør kjøles ned til 32 – 34 °C i 12-24 timer, respiratorbehandles og om nødvendig sederes og curariseres.»

I tillegg anbefalte NRR å starte nedkjølingen så snart som mulig etter vellykket resuscitering (29). Oppdaterte norske retningslinjer fra 2010 understreker betydningen av langsom oppvarming etter endt hypotermibehandling. Det ble anbefalt at pasienter varmes opp med en hastighet på 0.25-0.5 °C per time (30, 31).

1.4.3 Tre faser

MTH kan deles inn i tre faser; nedkjøling, vedlikehold av induert hypotermi og oppvarming (13).

Hver fase byr på sine utfordringer som krever god kunnskap hos helsepersonell som ordinerer og overvåker pasientene som behandles på denne måten.

1. Nedkjøling

Nedkjøling av pasienter med hjertestans skal skje så raskt som mulig etter vellykket resuscitering (7, 32, 33). Wolff et al gjorde i 2009 en studie som viste at for hver time forsinkelse til oppnådd måltemperatur, falt sannsynligheten for et godt nevrologisk utfall med hhv. 27 prosent og 31 prosent (7). Også når median tid til oppnådd måltemperatur var hele åtte timer, var nevrologisk utfall bedret og overlevelse økt (24). Selv om nedkjølingen skjer forsinket kan pasientene altså ha effekt av behandlingen, men det er ønskelig at hypotermi prioriteres som intensivbehandling (34). Enkelte studier har indikert at rask og tidlig nedkjøling gir bedre effekt av hypotermibehandlingen. (30, 32, 35, 36). Faren for komplikasjoner og bivirkninger som muskelskjelvinger, hyperglykemi, elektrolytt- og metabolske forstyrrelser er størst i

nedkjølingsfasen av behandlingen. Rask nedkjøling reduserer også risikoen for- og konsekvenser av disse (13).

2. Vedlikehold

Vedlikeholdsfasen karakteriseres ved at pasientene har oppnådd måltemperatur mellom 32-34 °C. Risiki for muskelskjelvinger, elektrolyttforstyrrelser og hypovolemi er mindre uttalte, mens risikoen for hyperglykemi øker. Målet i denne fasen er å holde kjernetemperaturen stabil mellom 32-34 °C og begrense svingninger til 0.5 °C i hver retning (13). Anbefalt varighet varierer i ulike studier mellom 12-24 timer (10, 17, 23, 37-39). Studier har vist at cerebrale iskemiske skader kan oppstå inntil 24 timer etter hjertestans (32). Behandling ut over 24 timer øker risikoen for nosokomiale infeksjoner (40).

3. Oppvarming

Oppvarmingsfasen bør skje langsomt og kontrollert (0.25 - 0.5 °C per time) (13, 38). For rask oppvarming kan føre til elektrolyttforstyrrelser, hovedsakelig hyperkalemi. Insulinsensitiviteten øker under oppvarming og kan føre til hypoglykemi. Flere studier har vist at for rask oppvarming kan føre til tap av den beskyttende effekten av hypotermi (13, 41). Nedkjøling av hudoverflaten utløser perifer vasokonstriksjon som reduserer kroppens temperaturregulering. Dette fører til manglende kontroll i oppvarmingsfasen. Ukontrollert oppvarming kan føre til cerebralt ødem, økt intrakranielt trykk og død (39). Rask oppvarming er dokumentert å ha ført til cerebral hypertermi, selv med normoterm kjernetemperatur (42). Det er derfor viktig å varme pasientene langsomt og kontrollert, og tilstrebe normotermi etter oppvarming for å unngå "rebound-hyperthermia". Dette er en tilstand hvor pasientens temperatur etter hypotermi stiger over 37.5 °C. "Rebound-hyperthermia" skyldes ikke infeksjon, og årsaken til fenomenet er ukjent (43). Hypertermi er en uavhengig prediktor for mer negativt utfall av alle typer neurologiske skader. En studie har vist at for hver °C kroppens kjernetemperatur stiger over 37 °C, øker risikoen for et uønsket neurologisk utfall med en odds ratio

(OR) på 2.26 (13, 44, 45). Alle typer hypertermi etter oppvarming bør derfor unngås (8, 44).

1.5 Hypotermibehandling etter hjertestans ved UNN-Tromsø

Flere ulike nedkjølingsmetoder kan brukes, både interne og eksterne (13, 46). Kjølemetoder brukt ved UNN-Tromsø beskrives senere. Det første strukturerte protokollutkast kom fra det akuttmedisinske miljøet i desember 2002 i form av utkast til behandlingsprotokollen "Bruk av terapeutisk hypotermi ved hjertestans" datert 13.12 2002 med følgende retningslinjer (47):

Inklusjonskriterier:

- Alder mellom 18-80 år
- Prehospital hjertestans med initial rytme VT/VF.
- 5-15 min før start HLR.
- Max 60 min fra stans til gjenopprettet spontan pulsgivende rytme (ROSC).
- Vellykket gjenoppliving med spontansirkulasjon ved ankomst sykehus.
- Ingen tegn oppvåkning under transport eller i Akuttmottaket.
- GCS_e < 8.

Eksklusjonskriterier:

- Terminal grunnlidelse.
- Komatøs tilstand *før* hjertestansen.
- Ikke-kardiell årsak hjertestans.
- Kardiogent sjokk (SAP < 90mmHg tross adekvat adrenalininfusjon).

Gjennomføring:

- Aktiv nedkjøling med spritvask, ispakking lyske og/eller kalde og våte håndklær, vifte til blæretemperatur er 32-34°C.
- Blæretemperatur på 33°C tilstrebes under en hypotermiperiode på om lag 24 timer, deretter passiv, spontan oppvarming til 36-37°C.
- Pasienten sederes med vanlig sedasjonsinfusjon til respiratorpasienter og kureres fram til normotermi etter protokoll.

Den endelige protokollen for behandling kom i 2004, og i 2010 kom det en ny og revidert utgave. Begge var basert på retningslinjer fra AHA/ILCOR (18, 30) (Tabell 1.1).

Tabell 1.1: Protokoll/rutiner for mild terapeutisk hypotermi ved UNN-Tromsø 2004/2010.
Hentet fra UNNs interne dokumentasjonssystem; DocMap.

MILD TERAPEUTISK HYPOTERMI - PROTOKOLLER VED UNN-TROMSØ 2004 OG 2010 (REFERANSE: DOCMAP) TEMA: NEUROPROTEKTIV BEHANDLING MED TERAPEUTISK HYPOTERMI	
VEIVISER INTENSIV UNN-TROMSØ 2004	VEIVISER INTENSIV UNN-TROMSØ 2010
Inklusjonskriterier	
<ul style="list-style-type: none"> Hjertestans med initial rytme VT/VF uten tegn til oppvåkning 	<ul style="list-style-type: none"> Hjertestans med initial rytme VT/VF uten tegn til oppvåkning
<ul style="list-style-type: none"> Alder 18-80 år 	<ul style="list-style-type: none"> Alder(alder >80 år er ikke et isolert eksklusjonskriterium)
<ul style="list-style-type: none"> Under 60 minutter fra hjertestans til spontan pulsgivende rytme (ROSC) 	<ul style="list-style-type: none"> Under 60 minutter fra hjertestans til spontan pulsgivende rytme (ROSC)
<ul style="list-style-type: none"> GCS 8 eller lavere 	<ul style="list-style-type: none"> GCS 8 eller lavere
<ul style="list-style-type: none"> Bevitnet hjertestans 	
<ul style="list-style-type: none"> 5-15min før start HLR 	
Eksklusjonskriterier	
<ul style="list-style-type: none"> Ikke-kardiell årsak til stans 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke-kardiell årsak til stans
<ul style="list-style-type: none"> Terminal grunnlidelse 	<ul style="list-style-type: none"> Terminal grunnlidelse
<ul style="list-style-type: none"> Kardiogent sjokk 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke-bevitnet stans med PEA/asystole
<ul style="list-style-type: none"> Komatøs tilstand før stans 	
Gjennomføring hypotermibehandling	
<ul style="list-style-type: none"> Nedkjøles til blæretemperatur 32-34°C. 	<ul style="list-style-type: none"> Raskest mulig nedkjøling til målområde: 32-34°C. Målområde bør nås innen 6 timer etter hjertesestans.
<ul style="list-style-type: none"> 1000 ml krystalloider med temperatur 8°C over 20 minutter i perifer vene. 	<ul style="list-style-type: none"> 1000-2000 ml krystalloider med temperatur 8°C over 30 minutter i perifer vene.
<ul style="list-style-type: none"> <i>Overflatenedkjøling med Allon® ThermoWrap®.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Overflatenedkjøling med Cincinnatti Sub Zero® (Alternativt Allon® ThermoWrap®).</i>
<ul style="list-style-type: none"> Ved samtidighetsproblemer med forrige punkt: Aktiv overflatenedkjøling med spritvask, isposer (sportsis) og/eller kalde/våte håndklær i lyske, armhule og på halsen. 	<ul style="list-style-type: none"> Ved samtidighetsproblemer med forrige punkt: Aktiv overflatenedkjøling med spritvask, isposer (sportsis) og/eller kalde/våte håndklær i lyske, armhule og på halsen.
<ul style="list-style-type: none"> Passiv oppvarming til 36,5°C etter 24 timer hypotermi. 	<ul style="list-style-type: none"> Aktiv oppvarming 0,25-0,5°C/time til 36,5°C etter 24 timer hypotermi.
	<ul style="list-style-type: none"> Unngå rebound-hypertermi (>37,5°C).

1.6 Metoder for nedkjøling ved Intensivavdelingen, UNN-Tromsø

UNN-Tromsø er organisert i ulike klinikker. Intensivavdelingen tilhører Operasjons- og intensivklinikken. Denne klinikken inkluderer Intensivavdelingen som behandler mot pasienter etter større kirurgiske inngrep, alvorlige ulykker eller annen sykdom som krever avansert intensiv medisinsk behandling og overvåking (48).

Ulike metoder og utstyr for hypotermibehandling har blitt brukt ved Intensivavdelingen ved UNN-Tromsø. I den tidlige i perioden fra 2004-06 ble det brukt isposer i lysker og aksiller, gjerne i kombinasjon med kalde infusjonsvæsker og vifte. Vannkjølingssystemet Allon[®] ThermoWrap[®] ble tatt i bruk i 2005. Systemet består av en engangs, termostatstyrt kjøledrakt som kobles til en ekstern kjøleenhet som sirkulerer vann gjennom drakten. Den kan forhåndsinnstilles på temperaturer mellom 30-40 °C. Størrelsen på drakten kan tilpasses (49).

I samme tidsrom ble også Bairhugger[®] brukt. Dette er et romluftsbasert varme-/kjølesystem hovedsakelig til bruk for oppvarming av aksidentelt hypotermie pasienter. Maskinen har også vært benyttet i kombinasjon med "lakentelt" for nedkjøling og vedlikehold av terapeutisk hypotermie pasienter i perioden 2004-06.

I perioden 2011-12 ble ThermoWrap[®] gradvis erstattet med en kraftigere maskin (Blanketrol III[®] fra Cincinnati Sub-Zero[®]), også denne med engangs kjøledrakt og vannkjølingssystem. I likhet med ThermoWrap[®], kan temperaturen på Blanketrol III[®] innstilles til en måltemperatur i pasienten mellom 30-40 °C (50). Begge maskiner har vært i bruk den aktuelle studieperioden, men Blanketrol III[®] var primærvalget ifølge protokoll (Tabell 1.1). Begge kjølemaskinene har innebygget temperatur-feedback system, og kan stilles inn på ønsket nedkjølings- og oppvarmingsrate.

2. Materiale og metode

2.1 Studiedesign

Vi gjennomførte denne kvalitetsstudien som en retrospektiv tverrsnittstudie med to tverrsnitt hvor vi undersøkte perioden rundt innfasing av mild terapeutisk hypotermi på UNN-Tromsø og en periode omkring ti år etter oppstarten.

UNNs personvernombud og IKT-sikkerhetssjef godkjente studien.

2.2 Populasjon og utvalg

Helseforetakene i Helse-Nord RHF omfatter Helse Finnmark HF, UNN HF, Nordlandssykehuset HF og Helgelandssykehuset HF. Samlet dekker disse en populasjon på 474 170 innbyggere (1. oktober 2012). Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) er universitetssykehus for fylkene Nordland, Troms og Finnmark og omfatter sykehusene i Narvik, Harstad, Tromsø og i Longyearbyen. UNN-Tromsø er også lokalsykehus for befolkningen i Tromsø kommune, med en populasjon på ca. 70 000 innbyggere, og omkringliggende kommuner (51).

Pasientutvalget som inngår i denne studien har vært innlagt og behandlet ved UNN-Tromsø. Vi inkluderte også pasienter overflyttet fra andre sykehus i Helse Nord RHF som fikk komplette behandlingsforløp med terapeutisk hypotermi ved UNN-Tromsø.

2.3 Innhenting av bakgrunnsinformasjon

For å skaffe nødvendig bakgrunnsinformasjon om bruk og gjennomføring av MTH, samt anbefalte retningslinjer, ble det gjort litteratursøk etter relevante artikler i PubMed. Søket hadde følgende struktur/strategi:

- "Therapeutic" AND "Hypothermia" AND "Cardiac" AND "Arrest".
- "Therapeutic" AND "Hypothermia" AND "Reperfusion" AND "Injury".

- "Therapeutic" AND "Hypothermia" AND "Neuroprotection" AND "Cardiac" AND "Arrest".
- "Therapeutic" AND "Hypothermia" AND "Guidelines" AND "Rewarming".
- "Therapeutic" AND "Hypothermia" AND "Cardiac" AND "Arrest" AND "Duration".
- "Therapeutic" AND "Hypothermia" AND "Optimal" AND "Treatment" AND "Method" AND "Cardiac" AND "Arrest".
- "Induction" AND "Therapeutic" AND "Hypothermia" AND "Cardiac" AND "Arrest".

Informasjon om rutiner og prosedyrer for tilsvarende behandling ved UNN-Tromsø ble primært innhentet fra DocMap, et elektronisk internarkiv for prosedyrer, protokoller og retningslinjer i Helse Nord RHF.

Intensivsykepleiernes erfaringer med hypotermibehandling ble innhentet gjennom intervju med avd. leder ved Intensivavdelingen, Birgith Nerskogen, og intensivsykepleier Michel Stenberg.

2.4 Datasamling

For inkludering av pasientene i de to aktuelle studieperiodene, hentet vi en felles rapport fra DIPS over samtlige pasienter med prosedyrekode "PXAB00 – Invasiv hypotermibehandling" og "PXAB01 – Ekstern hypotermibehandling". Rapporten inneholdt pasienter fra januar 2008 til utgangen av 2012. I tillegg gjennomgikk vi SPISS/NAFreg som inneholder samlet oversikt over pasienter behandlet med terapeutisk hypotermi i perioden 2004-2010. Listene fra DIPS og SPISS/NAFreg ble kryssjekket mot hverandre for å unngå dobbeltføring av pasienter. Det ble gjort et utvalg på 2 x 25 pasienter, fra de to studieperiodene 2004-2006 og 2011-2012. Ideelt sett burde det inngått i kvalitetssikringen av behandlingen å søke opp pasienter i samme tidsrom med diagnosekode "Hjertestans", men dette kunne ikke gjennomføres på grunn av oppgavens omfang.

Journaler fram til midten av 2005 måtte hentes som papirversjoner i UNNs journalarkiv. Alle øvrige journaler er søkt opp elektronisk i DIPS ved hjelp av personnummer og dato for det aktuelle behandlingstidspunktet.

Vi ekskluderte alle pasienter i utvalget som ikke møtte UNNs egne inklusjonskriterier for gjennomføring av behandlingen.

Vi opprettet skjema for hver inkluderte pasient i Microsoft® Excel® for Mac 2011, versjon 14.0, for registrering av innsamlede data. Data ble valgt ut på grunnlag av opplysninger i UNNs protokoll for neuroprotektiv hypotermibehandling, i tillegg til demografiske data; "hendelsessted", "Tid fra stans til HLR" og "Tid fra stans til ROSC". Pasientene ble inndelt i undergrupper etter hendelsessted for hjertestansen. De ble fordelt i kategoriene "Tromsø", "Troms (utenom Tromsø)", "Nordland", "Finnmark", og "Intrahospitalt". Intensivkurvene ble gjennomgått og relevante variabler og verdier fra tidsrommet for hypotermibehandlingen ble loggført. Temperaturer for den enkelte pasient ble registrert time for time. Samlet ga dette oversikt over behandlingsforløpene og oppnådd kjernetemperaturer under hypotermibehandlingen. Startpunkt ble satt til å være tidspunktet da maskinen ble slått på og behandlingen ble igangsatt, mens sluttpunktet satt til seks timer etter oppnådd normotermi.

Vi definerte at en pasient hadde oppnådd hypotermimålet ved kjernetemperatur $< 34\text{ }^{\circ}\text{C}$, var normoterm $> 36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ og febril $> 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, basert på UNNs protokoll (Tabell 1.1).

Måltemperatur ble satt til $< 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $> 32\text{ }^{\circ}\text{C}$, basert på nasjonale og internasjonale retningslinjer (30, 31). Pasientenes kjernetemperaturer ble registrert hver time under behandlingen i eget skjema. Basert på disse data og informasjon fra pasientenes prehospital ambulansejournaler og innkomstjournaler, ble følgende verdier utregnet:

- **Varighet (timer) av teknisk hypotermi**; tid fra "Start" (behandlingen igangsettes ved å aktivt nedkjøle pasienten manuelt eller maskinelt), til "Stopp" (isposer fjernes/maskin slås av, eller start av aktiv oppvarming ved hjelp av maskin).
- **Varighet (timer) av faktisk hypotermi**; antall timer pasienten hadde temperatur mellom $32\text{--}34\text{ }^{\circ}\text{C}$. For timer hvor pasientens kurve manglet registrering, men temperaturen for øvrig var stabilt hypoterm, ble

blanke ruter regnet som hypoterm tid. Hos pasienter med ustabil temperatur eller manglende registrering over lengre tid, ble blanke registreringer regnet som ikke-hypoterm tid.

- **Gjennomsnittlig hypotermitemperatur;** pasientens gjennomsnittstemperatur (mean) mellom "Start" og "Stopp".
- **Høyeste registrerte temperatur** etter måltemperatur til "Stopp".
- **Laveste registrerte temperatur** etter måltemperatur til "Stopp".
- **Timer fra ROSC** til måltemperatur.
- **Timer fra behandlingsstart** ("Start") til måltemperatur.
- **Timer fra ankomst** til behandlingsstart.
- **Varighet (timer)** fra "Stopp" til normotermi.
- **Beregnet temperaturstigning pr. time** fra "Stopp" til normotermi.
- **Høyeste temperatur** i løpet av seks timer etter normotermi.

I tillegg ble nedkjølingsmetode og oppvarmingsmetode registrert for hver pasient. Nedkjøling med isposer/vifte ble definert som "Manuell metode", bruk av Allon[®] ThermoWrap[®], Blanketrol III[®] eller Bairhugger[®] ble definert som "Maskinell metode". I tilfeller hvor pasienter var nedkjølt med begge metoder ble "Maskinell metode" gjeldende variabel fordi samtidig bruk av begge metodene ikke var konsekvent dokumentert.

2.5 Beregninger

Alle data ble samlet i et felles skjema for hver av de to gruppene. Alle pasientenes "Start-point" ble i dette skjemaet kalt "Time én", og temperaturkurvene fikk på denne måten samme starttidspunkt. Ut i fra dette var det mulig å beregne en "Mean temperaturkurve", gjennomsnittet av temperaturforløpet for hver av de to pasientgruppene.

De resterende parameterne ble eksportert til et eget regneark i IBM[®] SPSS[®] Statistics 21.0. Her ble alle øvrige verdier beregnet. Variabler for demografi og tidspunkter ble alle utregnet i medianer og interkvartiler, grunnet små datamengder. Alle beregninger vedrørende den enkelte pasients temperaturforløp, og varighet (teknisk og faktisk), er regnet ut som

gjennomsnitt med tilhørende standardavvik, oppgitt i parentes. Der sammenlikning av data har vært aktuelt, ble p-verdier beregnet med Mann-Whitney U Test.

3. RESULTATER

3.1 Pasientdata og -demografi

Totalt 179 pasienter ved UNN-Tromsø ble behandlet med mild hypotermi i perioden 2004-2012. Av disse møtte 114 inklusjonskriteriene for hypotermibehandling ved hjertestans, fordelt på 38 pasienter første halvdel og 76 pasienter andre halvdel. Av de 114 inkluderte pasientene, ble 50 utvalgt til å inkluderes i studien; de 25 første - Gruppe 1 - og de 25 hittil siste behandlede pasientene (pr. 31.12.12) - Gruppe 2.

Gruppe 1: Fire pasienter var kvinner og 19 var menn. Median alder var 59 år og median vekt 80.0 kg. Hovedvekten (65.2 %) av pasientene i Gruppe 1 fikk hjertestans i Tromsø kommune eller Troms fylke (n=15). 4.3 % (n=1) hadde stans mens de allerede var innlagt ved UNN-Tromsø (Figur 3.1). Median tid fra pasientene hadde hjertestans til HLR ble påbegynt var to minutter, mens det til ROSC gikk 15 minutter.

Gruppe 2: Kjønnfordelingen på de inkluderte pasientene var i Gruppe 2, tre kvinner og 21 menn. Median alder var 66.5 år, mens median vekt var 87.0 kg. I Gruppe 2 var det overvekt (58.3 %) av hjertestans i Nordland eller Finnmark (n=14). 12.5 % (n=3) hadde stans intrahospitalt (Figur 3.2). Median tid fra hjertestans til HLR var to minutter. Tid fra hjertestans til ROSC var 25 minutter målt som median tid.

Tre stykker ble ekskludert underveis i studien fordi hypotermibehandlingen ble initiert et annet sted, og hadde ukomplett forløp ved UNN-Tromsø. To av pasientene tilhørte gruppe én, og én pasient tilhørte gruppe to. (Figur 3.3). Demografi for de 47 pasientene er vist i Tabell 3.1.

3.2 Mild terapeutisk hypotermi

Ved gjennomgang av intensivkurvene så vi at flere pasienter manglet enkelttimer med registrering av temperaturer i forløpet fra behandlingsstart til normotermi.

Gruppe 1 hadde fire pasienter som manglet mer enn ti registreringer, og 14 pasienter manglet over fem timer. I snitt manglet hver pasient registrering av kroppstemperatur i 25.7 % av behandlingstiden.

I Gruppe 2 manglet ingen pasienter mer enn fem registreringer. I snitt manglet hver pasient temperaturregistrering 4.6 % av behandlingstiden.

Gjennomsnittstemperatur ved behandlingsstart hos pasientene i Gruppe 1 var 35.7 °C (1.2), én pasient hadde <34 °C ved ankomst sykehus. I Gruppe 2 var gjennomsnitt 34.9 °C (1.4). Syv pasienter var allerede hypoterme (<34 °C) ved ankomst.

3.2.1 Nedkjøling

Tid fra ankomst sykehus til behandlingsstart i Gruppe 1 var median 2 timer, i Gruppe 2 var tiden 3 timer ($p=0.01$).

Median tid fra ROSC til første time med kjernetemperatur i ønsket målområde var 10.0 timer hos pasientene i Gruppe 1, mens samme mediane tid i Gruppe 2 var 7.5 timer ($p=0.032$).

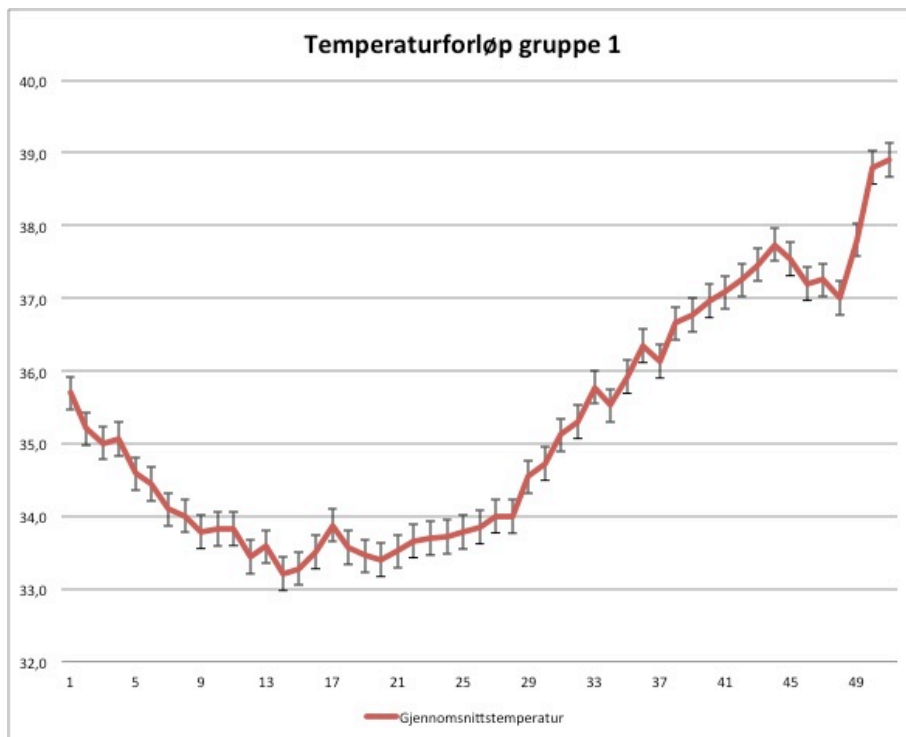
I Gruppe 1 var median tid (timer) fra behandlingsstart til første time med temperatur < 34 °C, 6.5. I Gruppe 2 var median tid 3.0 timer ($p=0.002$).

To pasienter i Gruppe 1 ble nedkjølt manuelt, mens 21 ble nedkjølt maskinelt. I Gruppe 2 ble alle 24 pasienter nedkjølt maskinelt (Tabell 3.2). Oversikt over tidene i forhold til hendelsessted vises i Tabell 3.3.

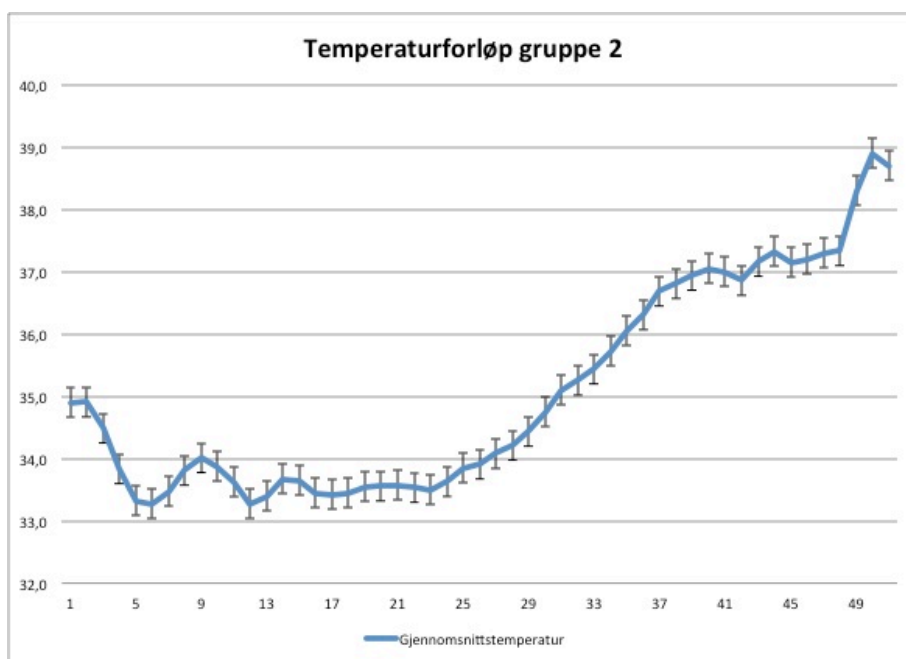
3.2.2 Vedlikeholdsfasen

I vedlikeholdsfasen hadde Gruppe 1 en gjennomsnittlig teknisk varighet av MTH på 27.6 timer, mens gjennomsnittlig faktisk varighet av MTH var 19.2 timer. Gjennomsnittstemperatur var 33.9 °C, range 33.1 °C – 34.8 °C.

Gruppe 2 hadde en gjennomsnittlig teknisk varighet av MTH på 25.9 timer, mens gjennomsnittlig faktisk varighet av MTH var 20.4 timer. Gjennomsnittstemperatur var 33.6 °C (p=0.07), range 33.0 °C -34.6 °C (Tabell 3.1). Ut i fra figurene under kan det se ut som at temperaturen svinger mer hos pasientene i Gruppe 1.



Figur 3.4: Gjennomsnitts kjernetemperatur (mean±SD) hos 23 hjertestans-pasienter i terapeutiske hypotermiforløp på Intensivavdelingen, UNN-Tromsø 2004-06 (Gruppe 1).



Figur 3.5: Gjennomsnitts kjernetemperatur (mean±SD) hos 24 hjertestans-pasienter i terapeutiske hypotermiforløp på Intensivavdelingen, UNN-Tromsø 2011-12 (Gruppe 2).

3.2.3 Oppvarming

13 pasienter (56.5 %) i Gruppe 1 ble oppvarmet passivt. Her var oppvarmingshastigheten 0.51 °C per time. 10 pasienter ble oppvarmet aktivt med en hastighet på 0.54 °C per time, median oppvarmingstid var 7.0 timer. I Gruppe 2 ble én pasient (4.2 %) passivt oppvarmet, mens de resterende 23 ble oppvarmet aktivt. Pasienten som ble registrert passivt oppvarmet fikk temperatur over 36 °C mot slutten av behandlingen tross nedkjøling (Tabell 3.4). Oppvarmingshastigheten til de aktivt oppvarmede var 0.48 °C per time, og median oppvarmingstid 7.0 timer ($p=0.036$).

Høyeste median temperatur innen seks timer etter normotermi fant vi i Gruppe 1, med 38.0 °C. Hele 82.6 % av pasientene ble hyperterme i oppvarmingsfasen.

I Gruppe 2 var median høyeste temperatur 37.5 °C, og 60.9 % av pasientene ble hyperterme (Tabell 3.1).

3.3 Overlevelse

Overlevelse én måned fra gjennomgått gjenoppliving etter hjertestans var 78.3 % ($n=18$) i Gruppe 1. Seks-måneders overlevelse var 73.9 % ($n=17$). I Gruppe 2 var overlevelsen én måned etter stans 71 % ($n=17$), mens seks-måneders overlevelse var 67 % ($n=16$).

Ved testing av innvirkning på én-måneders overlevelse fant vi ingen signifikante effekter av minutter til HLR ($p=0.82$), minutter til ROSC ($p=0.13$), høyeste temperatur innen 6 timer ($p=0.19$), vekt (0.26) eller alder ($p=0.06$). Faktisk hypotermid (t) viste seg derimot å ha signifikant innvirkning på overlevelse etter én måned ($p=0.03$).

4. Diskusjon

4.1 Omfang

Bruken av MTH som behandling etter hjertestans har økt jevnt siden oppstarten i 2004. I årene 2004-2007 ble 38 pasienter behandlet, mens dette tallet økte til 76 pasienter i 2008-2012, altså en dobling. Dette kan ha sammenheng med flere positive resultater i forskningen rundt MTH.

Oppdaterte internasjonale retningslinjer fra 2010 bygget på flere og mer pålitelige studier enn tidligere, og inneholdt flere detaljer rundt den enkelte fasen i hypotermibehandlingen (30, 35, 52). Økt kunnskap om terapeutisk hypotermi og dens positive effekter kan også ha økt behandlerens fokus på å implementere hypotermi som en del av behandlingen etter hjertestans. Basert på intensivkurvene fra de to periodene kan det også se ut som at personalet har større fokus på oppfølgingen underveis i behandlingen. Pasientene i Gruppe 1 manglet temperaturregistrering i mer enn 25 % av tiden, mens Gruppe 2 manglet dette i underkant av 5 % av tiden.

4.2 Demografi

Kjønnfordelingen hos pasientene i de to gruppene er lik. I Gruppe 1, 17.4 % (n=4) kvinner, 82.6 % (n=19) menn og i gruppe to 12.5 % (n=3) kvinner, 87.5 % (n=21) menn. Dette er stemmer med kjønnfordelingen hos hjertestanspasienter i Tromsø kommune i perioden 2004-2009 (53), i tillegg til at man vet at flere menn enn kvinner rammes av hjerteinfarkt årlig (54).

4.2.1 Nedkjøling

Tiden det går fra pasientene i Gruppe 1 ankommer sykehus til behandling med hypotermi settes i gang er signifikant kortere enn i Gruppe 2 ($p=0.01$). Behandlingstilbudet etter hjertestans har sannsynligvis økt de siste 10 årene og andre intervensjoner har kanskje vært med å konkurrere om tiden og prioriteringen. Hypotermibehandling har også utviklet seg til en mer teknisk prosedyre. Fra bruk av isposer, vifte og kalde omslag som er lett tilgjengelige,

enkle i bruk og raske å installere - til høyteknologisk medisinsk utstyr som kjølemaskiner som må forhåndsinnstilles på spesifikke temperaturer, og tar tid å klargjøre (13, 46). Dette krever til en viss grad at personale med opplæring og kunnskap om maskinen skal håndtere den.

Som nevnt i innledningen er tiden fra ROSC til måltemperatur en viktig faktor for å oppnå godt nevrologisk utfall, og økt overlevelse. Vi ser en signifikant forskjell i median tid fra ROSC til måltemperatur i Gruppe 1 og Gruppe 2 (10.0 t og 7.5 t, $p=0.032$). Når man ser på hendelsessted for hjertestans i de to gruppene, kan dette være en forklaring på det observerte, ved at pasientene i Gruppe 2 har lengre transportvei enn i Gruppe 1 (Tabell 3.3). I senere tid har det blitt mer fokus på å ikke forebygge hypotermi under prehospital transport, derfor har pasientene i Gruppe 2 sannsynligvis sunket mer i kjernetemperatur før ankomst sykehus.

Tiden fra hypotermibehandlingen starter til måltemperatur oppnås er også ulik i de to gruppene. Median nedkjøling tar 6.5 timer i Gruppe 1 og 3.0 timer i Gruppe 2 ($p=0.002$). Gjennomsnittstemperatur ved behandlingsstart hos pasientene i Gruppe 1 var $35.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1.2), med kjernetemperaturen til én pasient på $<34\text{ }^{\circ}\text{C}$ ved ankomst. Gruppe 2 hadde gjennomsnittstemperatur ved behandlingsstart på $34.9\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1.4). Syv pasienter var allerede hypotermie ($<34\text{ }^{\circ}\text{C}$) ved behandlingsstart. Dette skyldes trolig både forhold ved prehospital transporttid og et økt fokus på nedkjølingshastighetens betydning. En annen forklaring kan være at pasientene har hatt hjertestans ved såpass forskjellige årstider at utendørstemperatur har hatt innvirkning på kjernetemperatur ved ankomst.

Vekt var ikke en faktor for nedkjølingshastigheten. (Tabell 4.1)

4.2.2 Vedlikehold

Den tekniske varigheten av hypotermibehandlingen er tiden fra behandlingen igangsettes til man starter varming av pasienten, enten aktivt eller passivt. Denne perioden er kortest i Gruppe 2, og kombinasjonen av at maskiner og metoder ble mer effektive, slik at det ikke var nødvendig å benytte maskinene like lenge for å oppnå 24 timers hypotermi hos Gruppe 2, kan være en forklaring på at mindre tid ble brukt på pasientene i denne siste perioden. Det

var ikke samme kjølemaskin som ble brukt i de to periodene, og det kan også ha spilt en rolle at Gruppe 2 hadde lavere kjernetemperatur på starttidspunktet og dermed oppnådde måltemperatur raskere.

Siden teknisk MTH i denne studien kun er definert fra start av hypotermibehandling til start på oppvarming, har ikke den økte oppvarmingstiden i gruppe to påvirket dette resultatet.

Ved gjennomgang av temperaturforløpene til pasientene i Gruppe 1, så vi at temperaturene deres svingte mellom hypotermi og ikke-hypotermi. Noen få pasienter (8.7 %) ble bare kjølt med manuelle metoder uten feedback-system. I forsøket på å oppnå 24 timer med faktisk hypotermi, kan varigheten av maskinell behandling ha blitt forlenget underveis i forløpet. Pasientene i Gruppe 2 hadde små temperatursvingninger.

Det er interessant at faktisk varighet av behandlingen er litt kortere i Gruppe 1 sammenliknet med Gruppe 2, tross at teknisk varighet er lenger. Tendensen er altså at pasienter i Gruppe 2 har hatt kjølemaskin over en gjennomsnittlig kortere periode, men allikevel oppnådd flere timer totalt sett med temperatur <34 °C. Også dette kan tyde på at metoden eller maskiner har blitt mer effektive, og at fokus er at terapeutisk hypotermi skal vare i 24 timer fra pasienten blir hypoterm, og ikke bare fra tidspunktet behandlingen starter. Pasientens starttemperatur har sannsynligvis også betydning.

Gjennom intervjuene med intensivsykepleiere ved UNN-Tromsø framkom det at Blanketrol III®, som var førstevalg for behandling i perioden 2011-12, ofte "skøyt over målet" i oppstartfasen. Disse pasientene ble fort kalde, men også i flere tilfeller *for* hypotermie. Denne uheldige effekten av Blanketrol III® har også studier kommentert (13). Signifikant forskjell ($p=0.07$) i gruppenes gjennomsnittstemperaturer kan skyldes dette, men også at metoden er mer effektiv i siste periode.

4.2.3 Oppvarming

I 2010 introduserer protokollen for UNNs hypotermibehandling aktiv oppvarming. Det skjedde altså en endring i fokus fra passiv til aktiv oppvarming mellom de to periodene. Dette er i tråd med internasjonale og nasjonale retningslinjer. Vi har tidligere nevnt at oppvarmingen bør skje

kontrollert og helst ikke raskere enn 0,5 °C/t. Det er interessant å se at selv om fokus endres fra passiv til aktiv oppvarming skjer oppvarming stort sett likt mellom de to gruppene, selv om Gruppe 2 bruker litt lenger tid på hele oppvarmingen ($p=0.036$). Hvis vi sammenligner tiden brukt ser vi at den ligger tett opp mot øvre anbefalte oppvarmingsrate for begge grupper. Gruppe 1 er hurtigst, og dette kan skyldes den gjennomsnittlige høyere temperaturen under hypotermi. 56.5 % i Gruppe 1 ble oppvarmet passivt, og hadde ikke en maskin man kunne programmere til presis oppvarming.

Vi fant ingen sammenheng mellom pasientenes kroppsvekt og oppvarmingstiden (Tabell 3.1).

I begge gruppene endte imidlertid pasientene med påfallende høye temperaturer seks timer etter normotermi. 82.6 % av pasientene i Gruppe 1 og 60.9 % i Gruppe 2 ble hyperterme etter oppvarming. Dette er spesielt oppsiktsvekkende for Gruppe 2, hvor protokollen var spesifikk på å unngå "rebound-hypertermi". Om dette skyldes infeksjoner, dårlig kontroll med temperatur etter oppvarming, inadekvat oppfølging, eller andre årsaker, vites ikke. Til sammenlikning fikk 64.3 % av pasientene i studien til Winters et al (2013) "rebound-hypertermi" (55).

4.3 Temperaturkurver

Temperaturkurvene synes å underbygge funnene våre. Det kan se ut som at nedkjølingen går raskere i Gruppe 2, at de er mer stabile i vedlikeholdsfasen, bruker lenger tid på oppvarmingen, men ender med å bli hyperterme som pasientene i Gruppe 1.

4.4 Overlevelse

Overlevelsen er ganske lik i de to gruppene, uten at man kan si sikkert om dette er tilfeldig eller ikke. Høyere snittalder i Gruppe 2 samtidig med lavere overlevelse kan tyde på at alder har hatt en viss betydning for overlevelsen mellom de to gruppene.

Ved testing av sammenhenger med én-måneders overlevelse finner vi ikke signifikans for minutter til HLR, minutter til ROSC, høyeste temperatur

innen seks timer, eller vekt og alder. Ved testing av sammenhengen mellom overlevelse og faktisk hypotermi fant man en signifikant forskjell som er beskrevet under resultater. Flere studier har konkludert med at terapeutisk hypotermi etter hjertestans bedrer én-måneds overlevelse (25).

5. OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

UNN-Tromsøs ulike behandlingsmiljø har i stor grad fulgt egne protokoller og retningslinjer for MHT-behandlingen hos bevisstløse hjertestansoverlevende. Protokollene er i tråd med internasjonale retningslinjer.

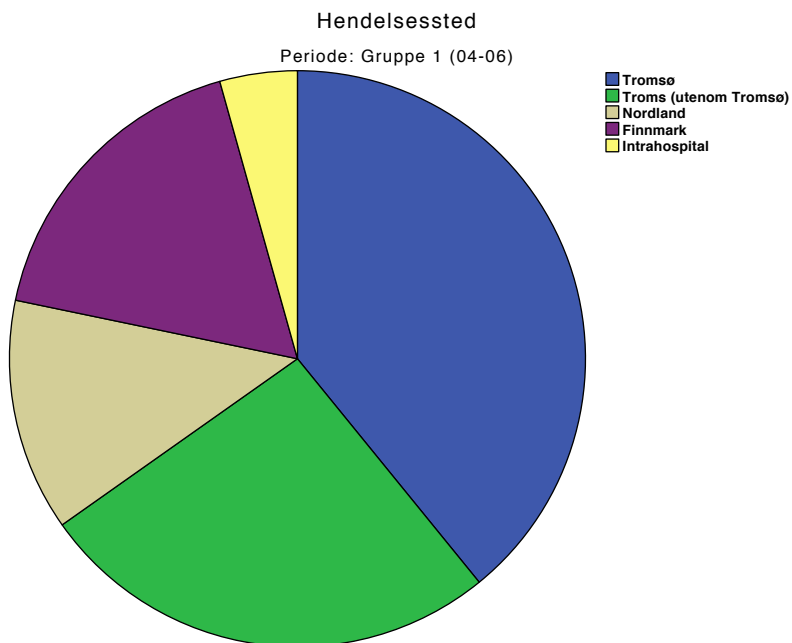
Oppvarmingsmetode har gått fra passiv, enkel metode til maskinkontrollert. Rask nedkjøling og langsom oppvarming har fått større fokus etter at dette kom med i retningslinjene. Behandlingen ved UNN-Tromsø kan fortsatt forbedres i begge faser, både nedkjøling og oppvarming. Det er behov for mer data og flere studier for å kunne konkludere med sikkerhet.

Det største avviket vi fant var i oppvarmingsfasen, og altfor mange pasienter ble for varme etter hypotermibehandlingen.

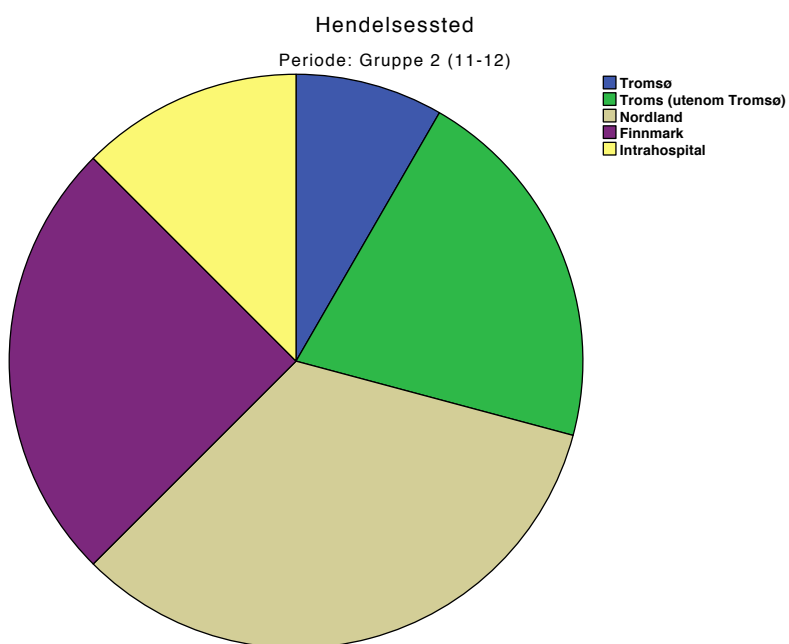
Basert på data fra intensivkurvene i siste periode, er det ikke primært overvåkingen av temperatur som må forbedres, men heller fokus på andre metoder til å kontrollere post-hypotermi hypertermi.

Vi har fokusert på enkelte sentrale parametere fra intensiv- og hypotermibehandlingen av denne pasientgruppen, men det finnes fortsatt mye data som bør gjennomgås for å studere både kvalitet og kvantitet av behandlingen nøyere. Større utvalg bør inkluderes dersom materialet skal utnyttes optimalt.

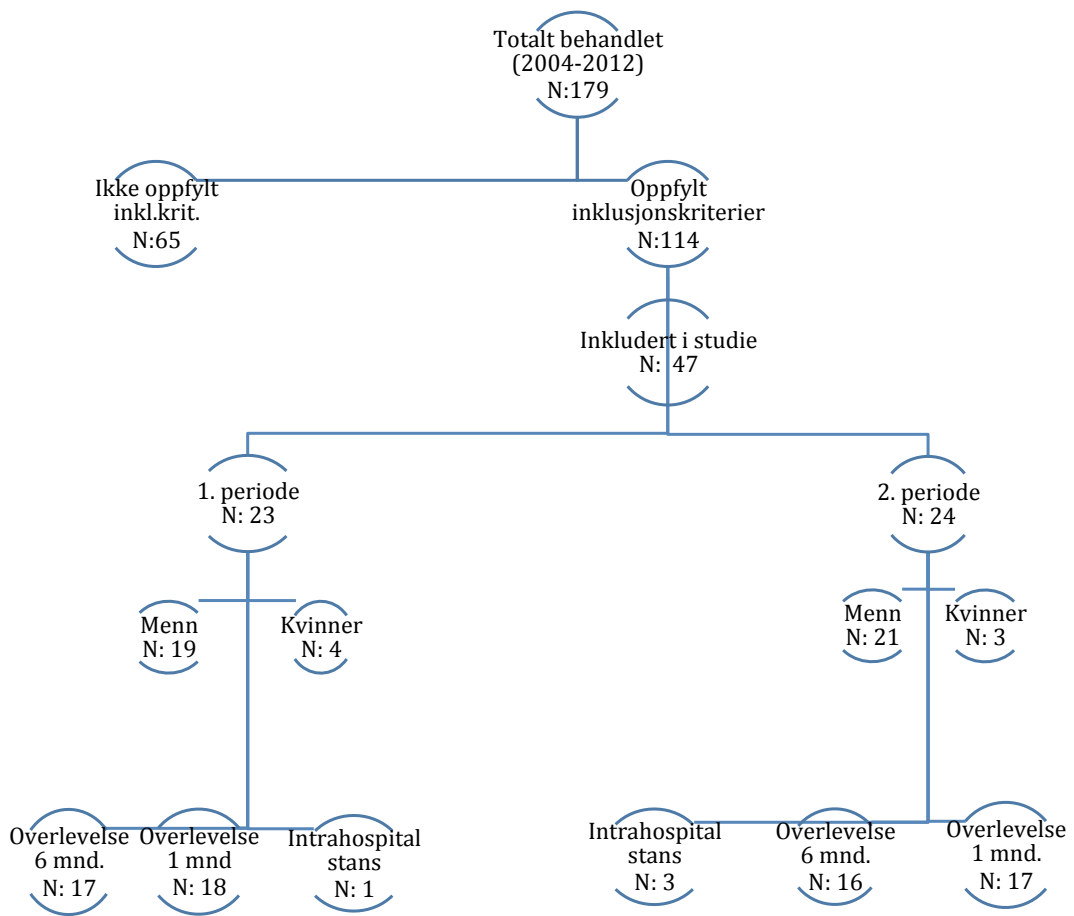
FIGURER OG TABELLER



Figur 3.1: Hendelsessted for hjerteinfarkt Gruppe 1.



Figur 1.2: Hendelsessted for hjerteinfarkt Gruppe 2.



Figur 3.3: Flytdiagram for utvalg.

Tabell 3.1: Oversikt over demografi og hypotermidata per gruppe, fordelt på perioder.

	Gruppe 1 (2004-06)					Gruppe 2 (2011-12)					P
	n	Gjennomsnitt	Median	IQR ₂₅	IQR ₇₅	n	Gjennomsnitt	Median	IQR ₂₅	IQR ₇₅	
Alder (år)	23		59.0	51.0	71.0	24		66.5	57.5	73.0	0.23
Vekt (kg)	21		80.0	73.0	88.5	23		87.0	80.0	93.5	0.13
Tid til HLR (min)	23		2.0	1.0	2.0	23		2.0	1.0	3.0	0.2
Tid til ROSC (min)	23		15.0	10.0	30.0	23		25.0	15.0	35.0	0.18
Fra ankomst til beh.start (t)	23		2.0	1.3	3.0	20		3.0	2.2	4.9	0.01
Fra ROSC til måltemperatur (t)	21		10.0	7.0	14.0	20		7.5	5.0	10.0	0.032
Fra beh. start til måltemperatur (t)	22		6.5	3.0	9.0	20		3.0	2.0	4.0	0.002
Varighet teknisk hypotermi (t)	23	27.6 (4.2)				24	25.9 (3.6)				0.3
Varighet faktisk hypotermi (t)	23	19.2 (6.6)				24	20.4 (5.1)				0.6
Hypotermitemperatur (°C)	23	33.9 (0.43)				24	33.6 (0.38)				0.07
Oppvarmingshastighet (°C/t)	23		0.51	0.41	0.62	22		0.48	0.33	0.54	0.15
Fra stopp til normotermi (t)	23		7.0	5.0	8.0	23		7.0	7.0	9.0	0.036
Høyeste normotermi temperatur (°C)	23		38.0	37.5	38.5	24		37.5	37.3	38.3	0.26

Tabell 3.2: Nedkjølingsmetode, antall fordelt på perioder.

Periode * Nedkjøling Crosstabulation

Count

		Nedkjøling		Total
		Manuell	Maskinell	
Periode	Gruppe 1 (04-06)	2	21	23
	Gruppe 2 (11-12)	0	24	24
Total		2	45	47

Tabell 3.3: Tid fra ROSC og behandlingsstart til oppnådd måltemperatur, fordelt på perioder og hendelsessted.

Periode	Hendelsessted	hjerterestans	ROSC-mål (t)	Behandlingsstart-mål (t)	
Gruppe 1 (04-06)	Tromsø	N	8	9	
		Median	8.400	5.000	
	Troms (utenom Tromsø)	N	6	6	
		Median	10.500	6.500	
	Nordland	N	2	2	
		Median	15.500	8.500	
	Finnmark	N	4	4	
		Median	16.000	9.500	
	Intrahospital	N	1	1	
		Median	10.000	7.000	
	Total	N	21	22	
		Median	10.000	6.500	
	Gruppe 2 (11-12)	Tromsø	N	2	2
			Median	5.500	3.000
Troms (utenom Tromsø)		N	5	5	
		Median	6.800	2.000	
Nordland		N	4	4	
		Median	10.150	3.000	
Finnmark		N	6	6	
		Median	8.400	3.500	
Intrahospital		N	3	3	
		Median	6.800	3.800	
Total		N	20	20	
		Median	7.500	3.000	

Tabell 3.4: Oppvarmingsmetode fordelt på perioder.

Periode	Gruppe	Oppvarming		Total
		Aktiv	Passiv	
Gruppe 1 (04-06)	Gruppe 1 (04-06)	10	13	23
	Gruppe 2 (11-12)	23	1	24
Total		33	14	47

Tabell 4.1: Nedkjølingstid (t) fra behandlingsstart til måltemperatur, sammenliknet med fordeling i vekt (kg).

Behandlingsstart-mål (t)	Mean	N	Std. Deviation
.0	72.500	4	6.4550
2.0	81.938	8	23.4801
3.0	80.000	4	7.0238
3.3	87.500	1	.
3.8	80.600	1	.
4.0	86.750	4	7.0297
5.0	84.125	4	16.3624
6.0	90.667	3	23.8607
7.0	88.333	3	18.9297
8.0	54.500	1	.
9.0	89.000	2	2.8284
10.0	91.500	2	7.7782
13.0	77.500	2	3.5355
20.0	72.000	1	.
Total	82.415	40	15.2346

Litteraturliste

1. Skogvoll E, Lexow K. [Heart arrest--definition and occurrence]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2009 Jun 25;129(13):1351-2. PubMed PMID: 19561664. Hjertestans--definisjon og forekomst.
2. Naess AC, Steen PA. Long term survival and costs per life year gained after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2004 Jan;60(1):57-64. PubMed PMID: 14987785.
3. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 12: from science to survival: strengthening the chain of survival in every community. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation. 2000 Aug 22;102(8 Suppl):I358-70. PubMed PMID: 10966681.
4. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). Circulation. 2004 Nov 23;110(21):3385-97. PubMed PMID: 15557386.
5. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part I. Introduction. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1992 Oct 28;268(16):2171-83. PubMed PMID: 1404767.
6. Cummins RO, Chamberlain DA. Advisory statements of the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation. 1997 Apr 15;95(8):2172-3. PubMed PMID: 9133530.
7. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. International journal of cardiology. 2009 Apr 3;133(2):223-8. PubMed PMID: 18353458.
8. Gilbert M. [Warm hearts--cold heads]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2004 Apr 1;124(7):912. PubMed PMID: 15060632. Varme hjerter--kalde hoder.
9. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Examples of cell injury and necrosis. Robbins basic pathology. 8th ed: Saunders; 2007. p. 18-9.
10. Beddingfield E, Clark AP. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: improving adherence to national guidelines. Clinical nurse specialist CNS. 2012 Jan-Feb;26(1):12-8. PubMed PMID: 22146268.
11. Resuscitasjonsråd N. AHLR - Norsk Gunnkurs i Avansert Hjerte-lungeredning. Retningslinjer 20102010. 84 p.
12. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications

- and evidence. *Intensive care medicine*. 2004 Apr;30(4):556-75. PubMed PMID: 14767591.
13. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical care medicine*. 2009 Mar;37(3):1101-20. PubMed PMID: 19237924.
 14. Nikolaou NI, Christou AH, Papadakis EC, Marinakos AI, Patsilinos SP. Mild therapeutic hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2012 Sep-Oct;53(5):380-9. PubMed PMID: 22995609.
 15. Hippocrates. *De Vetere Medicina*. 460-375 B.C.
 16. Safar P. *Prolonged Life Support, Post-Resuscitative Brain-Oriented Therapy. Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation*. Norway: Laerdal; 1981. p. 147-8.
 17. Safar PJ, Kochanek PM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2002 Feb 21;346(8):612-3. PubMed PMID: 11856801.
 18. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):118-21. PubMed PMID: 12847056.
 19. Arrich J, Holzer M, Havel C, Mullner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;9:CD004128. PubMed PMID: 22972067.
 20. Rees K, Beranek-Stanley M, Burke M, Ebrahim S. Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2001 (1):CD002138. PubMed PMID: 11279752.
 21. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2003 (4):CD003311. PubMed PMID: 14583966.
 22. Alderson P, Gadkary C, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004 (4):CD001048. PubMed PMID: 15495003.
 23. 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. *The New England journal of medicine*. 2002 Feb 21;346(8):557-63. PubMed PMID: 11856794.
 24. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2002 Feb 21;346(8):549-56. PubMed PMID: 11856793.
 25. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M, et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Critical care medicine*. 2005 Feb;33(2):414-8. PubMed PMID: 15699847.
 26. Xiao G, Guo Q, Shu M, Xie X, Deng J, Zhu Y, et al. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2013 Feb;30(2):91-100. PubMed PMID: 22660549.

27. Walden AP, Nielsen N, Wise MP. Does the evidence support the use of mild hypothermia after cardiac arrest? No. *Bmj*. 2011;343:d5889. PubMed PMID: 21948589.
28. Nolan JP, Soar J. Does the evidence support the use of mild hypothermia after cardiac arrest? Yes. *Bmj*. 2011;343:d5830. PubMed PMID: 21948587.
29. Lexow K. [Therapeutic hypothermia after successful resuscitation]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2004 Apr 1;124(7):927. PubMed PMID: 15060638. Terapeutisk hypotermi etter vellykket resuscitering.
30. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010 Oct;81(10):1305-52. PubMed PMID: 20956049.
31. Norsk_Resuscitasjonsråd. Norske Retningslinjer 2010
<http://www.nrr.org/wp-content/uploads//2010/12/1-Om-norske-retningslinjer-2010.pdf2010>.
32. Howes D, Green R, Gray S, Stenstrom R, Easton D, Canadian Association of Emergency P. Evidence for the use of hypothermia after cardiac arrest. *Cjem*. 2006 Mar;8(2):109-15. PubMed PMID: 17175872.
33. Sunde K, Soreide E, Jacobsen D, Steen PA. [Therapeutic hypothermia after cardiac arrest saves more lives!]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2004 Apr 1;124(7):925-6. PubMed PMID: 15060637. Terapeutisk hypotermi etter hjertestans redder flere liv!
34. Taccone FS, Donadello K, Beumier M, Scolletta S. When, where and how to initiate hypothermia after adult cardiac arrest. *Minerva anesthesiologica*. 2011 Sep;77(9):927-33. PubMed PMID: 21878875. Epub 2011/09/01. eng.
35. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S768-86. PubMed PMID: 20956225.
36. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Critical care medicine*. 1993 Sep;21(9):1348-58. PubMed PMID: 8370299.
37. Bisschops LL, Hoedemaekers CW, Mollnes TE, van der Hoeven JG. Rewarming after hypothermia after cardiac arrest shifts the inflammatory balance. *Critical care medicine*. 2012 Apr;40(4):1136-42. PubMed PMID: 22020246.
38. Kern KB. Optimal treatment of patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012 Jun;5(6):597-605. PubMed PMID: 22721654.
39. Song SS, Lyden PD. Overview of therapeutic hypothermia. Current treatment options in neurology. 2012 Dec;14(6):541-8. PubMed PMID: 23007950. Pubmed Central PMCID: 3519955.
40. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical care medicine*. 2009 Jul;37(7 Suppl):S186-202. PubMed PMID: 19535947.

41. Jarrah S, Dziodzio J, Lord C, Fraser GL, Lucas L, Riker RR, et al. Surface cooling after cardiac arrest: effectiveness, skin safety, and adverse events in routine clinical practice. *Neurocritical care*. 2011 Jun;14(3):382-8. PubMed PMID: 21249528.
42. Bissonnette B, Holtby HM, Davis AJ, Pua H, Gilder FJ, Black M. Cerebral hyperthermia in children after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2000 Sep;93(3):611-8. PubMed PMID: 10969292.
43. Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, Persse DE, Burgin WS, Hickenbottom SL, et al. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation*. 2001 Oct 9;104(15):1799-804. PubMed PMID: 11591617.
44. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Archives of internal medicine*. 2001 Sep 10;161(16):2007-12. PubMed PMID: 11525703.
45. Lavinio A, Timofeev I, Nortje J, Outtrim J, Smielewski P, Gupta A, et al. Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *British journal of anaesthesia*. 2007 Aug;99(2):237-44. PubMed PMID: 17510046.
46. McQuillan AK. Inducing hypothermia after cardiac arrest. *Critical care nurse*. 2009 Aug;29(4):75-8. PubMed PMID: 19648601.
47. Gilbert M. Bruk av terapeutisk hypotermi ved hjertestans. Prehospitale og hospitale retningslinjer ved UNN Forslag til behandlingsrutiner - versjon 1, 13.12.02. 2002.
48. Universitetssykehuset N-N. Intensiv- og oppvåkningsavdeling <http://www.unn.no>2011. Available from: <http://www.unn.no/intensiv-og-oppvaakningsavdeling/category20101.html>.
49. MTRE Advanced T, inventorAllon Control Unit Manual. USA2010.
50. Products CS-Z, inventorBlanketrol III Manual. USA.
51. Helse-Nord. Kommuner og befolkning pr. helseforetak 2012. Available from: <http://www.helse-nord.no/befolkning-pr-helseforetak/category22368.html>.
52. Szumita PM, Baroletti S, Avery KR, Massaro AF, Hou PC, Pierce CD, et al. Implementation of a Hospital-wide Protocol for Induced Hypothermia Following Successfully Resuscitated Cardiac Arrest. *Critical pathways in cardiology*. 2010 Dec;9(4):216-20. PubMed PMID: 21119341.
53. Nilsen J, Bø I. Bedres Overlevelsen Etter Prehospital hjertestans i Tromsø kommune? En fem-års studie med vurdering av siste ti års utvikling. Universitetet i Tromsø, 2005.
54. Hjerne- og karsykdommer - faktaark med helsestatistikk <http://www.fhi.no>: Folkehelseinstituttet; 2012. Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6263:0:25,6067&MainContent_6263=6464:0:25,6068&List_6212=6218:0:25,8089:1:0:0:::0:0.
55. Winters SA, Wolf KH, Kettinger SA, Seif EK, Jones JS, Bacon-Baguley T. Assessment of risk factors for post-rewarming "rebound hyperthermia" in cardiac arrest patients undergoing therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2013 Apr 6. PubMed PMID: 23567472.