

8

Terapötik Hipotermide Tartışmalı Konular

Jose R. Yunen, MD and Rafael Tolentino, MD
Çeviri: Doç. Dr. Seyhan Yağar

İndüklenmiş Terapötik Hipotermi (TH) günümüzde çeşitli tıbbi tablolarda kullanılmıştır. Bununla beraber, günümüzün klinik pratiğinde en yaygın şekilde kardiyak arrest sonrası Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE) ve onun kötü sonuçlarını azaltmak veya ortadan kaldırmak için kullanılmıştır.

HİE'YE GENEL BAKIŞ

HİE, kan akımı, oksijen ve besin maddelerinin teminindeki kritik azalmaya veya durmaya bağlı olarak gelişen akut global beyin hasarı sendromudur. Bu klinik sendromu tanımlamak için kullanılan bazı terimler anoksik ensefalopati, postkardiyak arrest beyin hasarı ve beyin tümüne sağlanan kan ve oksijen azalması anlamına gelen diğer terimleri içermektedir. Beyindeki patolojik hasar seçici olarak hasas olan hipokampusun CA-1, kaudat, putamen ve nörokorteks gibi alanlarında hücre içi enerji krizine bağlı hücre hasarı ve ölümlü sonuçlanır ve beyin sapı nispeten korunur. Yüksek kalitede kardiopulmoner resüsitasyon ile birlikte spontan dolaşımın derhal restorasyonu sağ kalım için çok önemlidir. Postresüsitasyon bakımının temel dayanağı TH'dir. Yoğun Bakım (YB) yönetimi ayrıca hemodinamik durumu optimize etmeyi, nöbeti tanımayı ve tedavi etmeyi ve diğer destekleyici bakımları içerir.

HİE'nin en yaygın sebebi sıklıkla kardiyak etyolojiye sekonder (enfarkt veya aritmi) kardiyak arresttir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yarım milyondan fazla kardiyak arrest gelişir. Bunların yaklaşık 380,000'i sağlık tesislerinin dışında ve diğer 210,000'i her yıl hastanelerde oluşur

Kardiyak Arrest Sonrası Postanoksik Beyin Hasarının Sonuçları

Ani Kardiyak Arrest (AKA) gelişen hastalarda sonuçlar kötüdür. AKA sonrası mortalitenin ana sebebi primer olarak kardiyak komplikasyonlarla değil de anoksik beyin hasarının etkileriyle ilintilidir.

Sonuçlar AKA sırasında karşılaşılan başlangıç ritmine göre farklılık gösterir. Örneğin, "şoklanamayan" diye adlandırılan ritimlerde (asistoli, nabızsız elektriksel aktivite [NEA]) "şoklanabilir" ritimlerle (ventriküler taşikardi [VT] veya ventriküler fibrilasyon [VF]) karşılaştırıldığında sonuçlar daha kötüdür. VF ilk ritim olduğunda hayatta kalım daha iyi olabilir, ama yine de efektif CPR'ın derhal yapılmasına da bağlıdır. Sağ kalımla hastaneden taburculuğa büyük oranda etkisi olduğu tahmin edilen prediktörler; anında yakalanan arrest, başlangıç ritminin VT veya VF olması, ilk 10 dakikada spontan dolaşımın geri dönmesi (SDGD) ve resüsitasyonun uzun süre devam ettirilmesidir.¹

Tartışmalı Konular

1950'lerde modern CPR tekniklerinin geliştirilmesinden bu yana, birçok farmakolojik teknik ile hedeflenen nöroprotektif etki denemeleri kardiyak arrestte resüsite edilen hastada sağ kalım ve yaşam kalitesini arttırmak konusunda başarısız olmuştur. Hafif TH kardiyak arrest sonrası dönemde nörolojik hasardan korumak veya hasarı hafifletmek için gerekli standart komponentlerinden biri haline gelmiştir. Resüsitasyonun esas hedefi sağ kalımı iyi nörolojik sonuçlarla birlikte arttırmaktır. Bu uygulamayı destekleyen kanıtlar 2002 yılında arka arkaya yayınlanan iki randomize çalışmadan elde edilmiştir; biri Bernard ve arkadaşları tarafından yapılmış olan küçük çaplı Avustralya çalışmasıdır, hastane dışı VT nedeniyle gelişmiş 77 arrest hastada yapılan bu çalışmada 33°C'lik hipotermi uygulanan grupta hayatta kalanların % 49'unda nörolojik sonuçların iyi olmasına karşın normotermik grupta bu oranı %26 olarak gösterilmiştir.² Diğer Avrupa'da 9 merkezde, Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA-Kardiyak arrest sonrası hipotermi) grubu tarafından 273 hastane dışı şoklanabilir ritme bağlı (VF veya VT) arrestlerde yapılmış bir orta ölçekli randomize, çok

yöntemler gibi sonuçları değiştirebilecek faktörler değişik hipotermi protokollerinde kombinasyonlar yapılarak denenmiştir. Günümüzde spinal kord yaralanmaları (SKY) sonrası TH kullanımı deneysel kabul edilmektedir.

Mourvilier ve ark. tarafından kısa süre önce yayınlanmış çok merkezli randomize kontrollü klinik bir çalışmada⁵⁵, ılımlı hipoterminin ciddi bakteriyel menenjit hastalarında sonuçları iyileştirmediği ve hatta zararlı olabileceği gösterilmiştir. Komatöz 98 hastanın dahil edilmesi sonrası kontrol grubuna göre (49 hastanın 15'i [%31]; rölatif risk [RR], 1.99; güvenlik aralığı [GA], 1.05-3.77; P:0.04) hipotermi grubundaki yüksek mortalite oranı (49 hastanın 25'i [%51]) ile ilgili endişeler nedeniyle Veri ve Güvenlik İzleme Kurulunun talebiyle erken sonlandırılmıştır.

Terapötik hipoterminin kullanılması bazı potansiyel riskleri beraberinde getirir ve muhtemel yan etkileri için bazı hususların belirtilmesi gerekir. Klinik çalışmalarda, advers olay görülme oranının TH ve kontrol gruplarında anlamsız olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, uyanık olunması gereken daha yaygın advers durumlar; pnömoni, sepsis, kanama, elektrolit anormallikleri, kardiyak aritmiler ve disglisemiye içermektedir.⁵⁶ Hipoterminin indüksiyonu ve idamesi ve ısınma için tedavi protokolleri oluşturulması, potansiyel yan etkilerin izlenmesini ve düzeltilmesini sağlamak, bakım hizmetinin sunumunu arttıracak ve TH'nin başarısına katkıda bulunacaktır.

REFERANSLAR

1. Bunch TJ, White RD, Gersh BJ, et al. Outcomes and in-hospital treatment of out-of-hospital cardiac arrest patients resuscitated from ventricular fibrillation by early defibrillation. *Mayo Clinic Proc.* 2004;79:613.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557-563.
3. Hypothermia after Cardiac Arrest Group. Mild therapeutic hypothermia to improve neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549-556.
4. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, 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;108:118-121.
5. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation.* 2011;123(8):877-886.
6. Oddo M, Ribordy V, Feihl F, et al. Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2296-2301.
7. Don CW, Longstreth WT, Maynard C, et al. Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3062-3069.
8. Kory P, Fukunaga M, Mathew JP, et al. Outcomes of mild therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care.* 2012;16(3):406-412.
9. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122(18 suppl 3):S768-S786.
10. Nielsen N, Friberg H, Gluud C, Herlitz J, Wetterslev J. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated—a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol.* 2011;151(3):333-341.
11. Gibson A, Andrews PJ. Therapeutic hypothermia, still “too cool to be true?” *F1000Prime Rep.* 2013;5:26-29.
12. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122(suppl 3):S768-S786. [Errata, *Circulation.* 2011;123(6):e237, 124(15):e403.]
13. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD004128.
14. Nielsen N, Friberg H, Gluud C, Herlitz J, Wetterslev J. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated—a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol.* 2011;151(3):333-341.
15. Fisher GC. Hypothermia after cardiac arrest: feasible but is it therapeutic? *Anaesthesia.* 2008;63:885-886.
16. Moran JL, Solomon PJ. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest—once again. *Crit Care Resusc.* 2006;8:151-154.

17. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:549-556. [Erratum, *N Engl J Med.* 2002;346:1756.]
18. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med.* 2001;161:2007-2012.
19. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84(12):1734-1740.
20. Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84:1056-1061.
21. Dumas F, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: role of aetiology and presenting arrest rhythm. *Resuscitation.* 2012;83:1001-1005.
22. Nichol G, Huszti E, Kim F, et al. Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? *Resuscitation.* 2013;84:620-625.
23. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients? Insights from a large registry. *Circulation.* 2011;123:877-886.
24. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med.* 2011;39:57-64.
25. Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2010;363:1256-1264.
26. Colbourne F, Corbett D. Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Res.* 1994;654:265-272.
27. Sterz F, Safar P, Tisherman S, Radovsky A, Kuboyama K, Oku K. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med.* 1991;19:379-389.
28. Logue ES, McMichael MJ, Callaway CW. Comparison of the effects of hypothermia at 33 degrees C or 35 degrees C after cardiac arrest in rats. *Acad Emerg Med.* 2007;14:293-300.
29. Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with nonshockable initial rhythms?: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomize studies. *Resuscitation.* 2012;83(2):188-196.
30. Soga T, Nagao K, Sawano H, et al. Neurological benefit of therapeutic hypothermia following return of spontaneous circulation for out-of-hospital nonshockable cardiac arrest. *Circ J.* 2012;76(11):2579-2585.
31. Testori C, Sterz F, Behringer B, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with nonshockable rhythms. *Resuscitation.* 2011;82(9):1162-1167.
32. Lundbye JB, Rai M, Ramu B, et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurological outcome and survival in cardiac arrest survivors of nonshockable rhythms. *Resuscitation.* 2012;83(2):202-207.
33. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation.* 2011;123:877-886.
34. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA.* 2006;295(1):50-57.
35. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, et al. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med.* 1993;21(9):1348-1358.
36. Bernard S. Hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2004;32(3):897-899.
37. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation.* 2003;56(1):9-13.
38. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Jr, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation.* 2007;115(24):3064-3070.
39. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al; Rapid Infusion of Cold Hartmanns (RICH) Investigators. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2010;122(7):737-742.
40. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(1):45-52.

41. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation*. 2010;122(7):729-736.
42. Deasy C, Bernard S, Cameron P, et al. Design of the RINSE trial: the rapid infusion of cold normal saline by paramedics during CPR. *BMC Emerg Med*. 2011;11(1):17.
43. Garrett JS, Studnek JR, Blackwell T, et al. The association between intra-arrest therapeutic hypothermia and return of spontaneous circulation among individuals experiencing out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2011;82(1):21-25.
44. Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(8):1056-1061.
45. Benz-Woerner J, Delodder F, Benz R, et al. Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2012;83(3):338-342.
46. Rittenberger JC, Callaway CW. Temperature management and modern out-of-hospital cardiac arrest care. *N Engl J Med*. 2013;369:23.
47. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-556. [Erratum, *N Engl J Med*. 2002;346:1756.]
48. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557-563.
49. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med*. 2001;161:2007-2012.
50. Gebhardt K, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC. Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1062-1067.
51. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*. 2001;344:556.
52. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomized trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:131.
53. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med*. 2008;258(23):2447-2456.
54. Cappuccino A, Bisson LJ, Carpenter B, et al. The use of systemic hypothermia for the treatment of an acute cervical spinal cord injury in a professional football player. *Spine*. 2010;35:E57-E62.
55. Mourvillier B, Tubach F, Beek D, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(20):2174-2183.
56. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2008;118(23):2452-2483.