

Videnskabelig Leder

## Er køling fortsat ude i kulden?

Jesper Kjærgaard

Hjertesygdomme, Intensiv Behandling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2024;186:V205162. doi: 10.61409/V205162

Patienter, som er komatøse efter genoplivning fra hjertestop, er i risiko for at have pådraget sig invaliderende eller dødelig hjerneskade. Prognosen er i de første timer efter hjertestoppet nærmest umulig at vurdere sikkert, hvorfor alle patienter tilbydes behandling initialt. I løbet af de første dage vil forløb samt kliniske, radiologiske, neurofysiologiske og biokemiske undersøgelser give et samlet billede af patientens neurologiske tilstand og prognose, og det vil danne grundlag for videre behandling. For patienter, der indbringes komatøse efter hjertestop uden for hospital, og som modtager intensiv behandling, er risikoen for invaliderende og/eller dødelig anoksisk hjerneskade 30-50% [1, 2].

Kølebehandling eller targeted temperature management/control (TTM eller TTC) er begreber, der anvendes om en intervention, som i de seneste 20 år har været anvendt til neuroprotektion. Køling til 33 °C blev indført med stor entusiasme i 2003-2004 baseret på et randomiseret forsøg publiceret i 2002 [3]. Forsøgene inkluderede samlet ca. 400 patienter og havde betydelige metodologiske svagheder inkl. kvasirandomisering, dårlig beskrevet behandling af kontrolgruppen og dårligt definerede kriterier for ophør af aktiv behandling. Siden er der publiceret flere store prospektive randomiserede forsøg, hvor de største omfatter næsten 3.000 patienter, og hvor effekten af TTM til 33 °C har været helt fraværende, både hvad angår bedring af neurologisk behandlingsresultat og dødelighed [2, 4]. Kontrolgrupperne i de to største forsøg var køling til 36 °C samt aktiv feberbehandling.

Nu er en Cochranemetaanalyse på området publiceret, hvor konklusionen på gennemgang af 12 forsøg med knap 4.000 patienter er, at TTM måske forbedrer neurologisk behandlingsresultat efter hjertestop [5]. Metaanalysen er en opfølgning på en analyse fra 2016. Forfatterne erkender, at risiko for bias er stor, og at der er betydelige metodologiske udfordringer med de fleste af forsøgene, og finder ingen andre gavnlige effekter ved TTM, herunder ingen reduktion af risiko for død.

Cochranemetaanalyser har i mange år været autoritative for metaanalyser. Man holder en meget systematisk protokol for fremsøgning, udvælgelse og vurdering af kvaliteten af de data, som udvælges til at indgå i analyserne. Men svagheden ved analyserne er, at svagt designede eller

dårligt gennemførte forsøg alligevel medtages i mangel af bedre og kan få stor betydning for de samlede konklusioner. I nærværende eksempel bemærkes tillige, at man har valgt en random effect-model for aktuelle analyse, hvilket bevirker, at de to store forsøg [2, 4], der udgør ca. 70% af den samlede patientpopulation, kun vægtes med knap 50% i resultatet.

Behandlingsretningslinjer har nedgraderet den stærke anbefaling af TTM, og i Danmark er man på de store hjertecentre enige om, at aktiv sænkning af kropstemperaturen hos komatøse overlevere af hjertestop uden for hospital ikke længere anses for at være effektiv. Man har i stedet valgt aktivt at behandle feber, hvis patientens temperatur overstiger 37,7 °C, hvilket er grundbehandlingen i et samarbejde om et stort klinisk lodtrækningsforsøg, der køres i samarbejde mellem de fire danske hjertecentre (NCT05895838).

Effekten af behandling af feber som TTM-intervention er imidlertid også dårligt dokumenteret og bygger på en ret konsistent observation af, at patienter, der udvikler feber, har en dårligere prognose. Feber er for mange sygdomme forbundet med dårlig prognose, uden at der er evidens for, at behandling af feber bedrer outcome. Der er i det hele taget ikke mange sygdomme, hvor det at fjerne symptomer kurerer sygdommen eller bedrer prognosen.

Yderligere forskning i neuroprotektion er fortsat nødvendigt, også for at have et alternativ til behandling, som store forsøg efterhånden får taget ud af behandlingsretningslinjerne. Metaanalyser på forsøg med stor risiko for bias bør ikke være grundlag for behandling eller behandlingsretningslinjer, og man bør i stedet prioritere store prospektive randomiserede kliniske forsøg. Og det bliver vi stadig bedre til i Danmark og internationalt. Samlet set ændrer denne metaanalyse [5] ikke på, at kølebehandling til 33 °C er ude i kulden i Danmark.

**Korrespondance:** *Jesper Kjærsgaard*. E-mail: [jesper.kjaergaard.05@regionh.dk](mailto:jesper.kjaergaard.05@regionh.dk)

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## REFERENCER

1. Kjaergaard J, Møller JE, Schmidt H et al. Blood-pressure targets in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2022;387(16):1456-1466. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208687>
2. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197-2206. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>
3. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest [published correction appears in *N Engl J Med* 2002 May 30;346(22):1756]. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549-556. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
4. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2283-2294. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100591>

5. Arrich J, Schütz N, Oppenauer J et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiac arrest. Cochrane Database Syst Rev. 2023;5(5):CD004128. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004128.pub5>