

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sidst bør målet være at offentliggøre forsøgsprotokoller i deres helhed, herunder også økonomiske aftaler og aftaler om publikation, så patienterne kan være sikre på, at resultaterne bliver offentliggjort. Registrene bør være brugervenlige og forståelige for alle forskningsgrupper, såvel små som store. Den udbredte brug af forsøgsregistre vil ikke kunne forhindre, at negative forsøgsresultater eller uønskede resultater forbliver upublicerede. Kravet om offentlig registrering af alle kliniske forsøg fra starten må derfor følges af et krav om, at alle resultater efter afslutningen af ethvert forsøg skal tilføjes efter et stykke tid, der tillader forskerne at publicere deres resultater først i et tidsskrift.

Korrespondance: *Torben V. Schroeder*, Karkirurgisk Afdeling RK, Abdominal-centret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: torben.schroeder@rh.hosp.dk

Antaget: 9. januar 2006
Interessekonflikt: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the New England Journal of Medicine 2005;353:2811-2.

Litteratur

1. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986;4:1529-41.
2. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
3. Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA* 2003;290:516-23.
4. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
5. Al-Marzouki S, Roberts I, Marshall T et al. The effect of scientific misconduct on the results of clinical trials: a Delphi survey. *Contemp Clin Trials* 2005;26:331-7.
6. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004;351:1250-1.
7. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA et al. Is this clinical trial fully registered? – a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2005;352:2436-8.
8. Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005;353:2779-87.
9. Tonks A. A clinical trials register for Europe. *BMJ* 2002;325:1314-5.
10. Gulmezoglu AM, Pang T, Horton R et al. WHO facilitates international collaboration in setting standards for clinical trial registration. *Lancet* 2005;365:1829-31.
11. Krljeza-Jeric K, Chan AW, Dickersin K et al. Principles international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ* 2005;330:956-8, Erratum, *BMJ* 2005;330:1258.

Hypotermibehandling efter hjertestop – en status

Reservelæge Tina Ingrid Horsted,
overlæge Michael C.J. Wanscher,
overlæge Lars Simon Rasmussen,
overlæge Freddy Knudsen Lippert,
klinisk assistent Jesper Kjærgaard &
overlæge Christian Hassager

H:S Rigshospitalet, Anæstesi- og Operationsklinikken, Afsnit 4232, HovedOrtoCentret, Thoraxanæstesiologisk Klinik, Afsnit 4142, og Hjertemedicinsk Klinik B, Hjertecentret

H:S Rigshospitalet har indført hypotermibehandling af patienter, der er blevet genoplivet efter hjertestop. Formålet er at opnå et bedre behandlingsresultat ved hjertestop for patienter, der ikke umiddelbart vågner op efter genoplivning. Det drejer sig overvejende om patienter, der har fået hjertestop uden for hospital.

Der forekommer årlig ca. 3.600 hjertestop uden for hospital i Danmark. I H:S-optageområdet drejer det sig om ca. 500 årlig [1], hvor ca. halvdelen af patienterne forsøges genoplivet, og omkring 100 indlægges med tilbagevendt spontan cirkulation. Inden for det første døgn dør en tredjedel, og yderligere en tredjedel er døde inden for en måned. Således udskrives kun omkring en tredjedel af de genoplevende patienter, hvilket

giver en overlevelse på ca. 6% i H:S. Tilsvarende internationale opgørelser viser overlevelsesser på samme niveau. Den hyppigste senfølge er cerebral skade, som ses hos ca. 25% i varierende grad, fra lettere hukommelsesproblemer til vegetative tilstande [1-3].

Hypotermi har været anvendt i mere end 50 år til at beskytte hjernen mod iskæmi, f.eks. ved hjertekirurgi. Derudover blev metoden forsøgt anvendt i slutningen af 1950'erne til patienter efter hjertestop, men dette ophørte grundet usikkerhed om den gavnlige effekt og praktiske problemer med nedkølingsproceduren [4]. I to nyere randomiserede multicenterstudier sammenlignede man resultaterne af 12-24 timers hypotermibehandling med normotermibehandling af komatøse patienter, som var genoplivet efter hjertestop udløst af ventrikelflimren (VF) eller ventrikulær takykardi (VT). Undersøgelserne viste, at køling til ca. 33 °C gav hhv. 17% og 14% reduktion i mortalitet og en stigning i andel af god cerebral status ved udskrivelse, og efter seks måneder en reduktion på hhv. 23% og 16% [5, 6]. På baggrund heraf, udkom der i 2003 rekommandationer for terapeutisk hypotermibehandling efter hjertestop fra The Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) [4]. Heri anbefales det, at bevidstløse voksne patienter med spontan cirkulation efter hjertestop uden for hospital skal køles ned til 32-34 °C i 12-24 timer, når primærtrykmen er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

VF/VT. Hypotermibehandling forventes ligeledes at være gavnlig ved andre hjerterytmer og hos patienter med hjerterestop på hospital.

Indikationer

På basis af rekommandationerne fra ILCOR er følgende retningslinjer for hypotermibehandling indført på H:S Rigshospitalet:

Patientseleksion:

- Bevidnet hjerterestop med VF/VT
- Bevidstløshed (Glasgow Coma Scale score < 8)
- Tilbagevendt stabil spontan cirkulation < 60 minutter fra kollapsestidspunkt.

Hypotermibehandling kan overvejes hos patienter med ubevidnet hjerterestop med VF/VT, bevidnet hjerterestop med anden rytme end VF/VT, hjerterestop varende over 30 minutter, mulighed for påbegyndelse af hypotermibehandling 2-4 timer efter hjerterestop og ved hjerterestop hos personer under 18 år.

Relative kontraindikationer er ustabil cirkulation, svær hypoksæmi og koagulopati, mens terminal sygdom forud for hjerterestop er en absolut kontraindikation. Patienter med accidentel hypotermi og hjerterestop er ikke omfattet af vejledningen.

Hypotermibehandling

Allerede i ambulancen påbegyndes nedkøling med isposer omkring hoved og hals, i armhuler og i lysken. På Traume-Centret, Rigshospitalet, og på intensiv afdeling fortsættes nedkølingen, idet der infunderes 4 °C kold Ringer Lactat, 30 ml/kg over 30 minutter. Patienten placeres på et køletæppe (Thermo Wrap) (Figur 1), der svøbes om kroppen og perfunderes med vand via en kølemaskine (Allon) med temperaturen indstillet på 33 °C. Den tilstræbte kernetemperatur på 32,5-33,5 °C opnås typisk efter 6-8 timer og opretholdes i 24 timer. Alternativt eller som supplement kan isposer placeres forskellige steder på kroppen. Selve hypotermibehandlingen hindrer ikke diagnostik og behandling, såsom ekkokardiografi, computertomografi eller invasive procedurer. Køledragten kan nemt åbnes lokalt, så patienten kan undersøges og behandles. Efter 24 timer genopvarmes patienten med Thermo Wrap til 37 °C over otte timer.

Behandlingsmål under hypotermi er:

- Central temperatur 32,5-33,5 °C
- Normoventilation i respirator
- Middel arterielt blodtryk 65-100 mmHg
- Centralt venetryk 2-10 mmHg
- Diurese >1 ml/kg/t
- Positiv væskebalance med krystalloidinfusion
- Blodglukose 4,5-6,1 mmol/l
- Plasma-kalium 4,0-4,5 mmol/l

Der gives protonpumpehæmmer, acetylsalicylsyre, heparin og ernæring via sonde.

Under hypotermibehandlingen er patienten intensivt monitoreret og intuberet. Eventuelt relaxeres patienten for at undgå kulderystelser, der medfører øget iltforbrug. Efter endt hypotermibehandling behandles patienten efter vanlige retningslinjer. Er patienten fortsat komatøs og ikke mulig at ekstubere efter 72 timer, foretages der yderligere udredning og stillingtagen til det fortsatte behandlingsniveau.

Resultater

Vores erfaringer med de første 26 hypotermibehandlede voksne patienter fremgår af Tabel 1.

Tidspunkter for kollaps var usikre og responstid er defineret som tiden fra alarmering til påbegyndt professionel genoplivning. Tiden til påbegyndelse af nedkøling har været inden for de internationale rekommandationer, som er op til seks timer efter opnået spontan cirkulation. Alle patienter blev kølet i 24 timer og opnåede en central temperatur på 32,5-33,5 °C. Hos en patient var måltemperaturen vanskelig at opnå grundet hedebløt, og hos en anden var den vanskelig at opnå grundet adipositas. Her blev behandlingen suppleret med vifter og ispakninger. Der blev i alt udført 16 interventioner på de 26 patienter, hyppigst perkutan koronarintervention, som hos de fleste blev udført inden for få timer efter hjerterestopet.

Den cerebrale tilstand ved udskrivelse fra hospital blev vurderet med *cerebral performance category* (CPC) [7], hvor CPC 1 er en tilstand uden neurologiske deficit, CPC 2 og CPC 3 med moderate hhv. svære neurologisk deficit, mens CPC 4 svarer til vegetativt stadie og CPC 5 er død. Tretten ud af 17 patienter med VT/VF blev udskrevet som CPC 1 eller CPC 2. Kun to ud af otte patienter med asystoli eller pulsløs elektrisk aktivitet blev udskrevet som CPC 1 eller CPC 2, hvilket er forventet, da denne gruppe sædvanligvis har en dårligere status ved udskrivelse end gruppen med VT/VF [1]. Hos en patient var hjerterytmen ved hjerterestopet ukendt.



Figur 1. Hypotermibehandlet patient med køledragt.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

De eneste registrerede komplikationer i forbindelse med hypotermibehandlingen var bradykardi hos to patienter, af hvilke den ene desuden fik sepsis. Patienterne tålte uden tegn på lungeødem infusion over kort tid med kold væske.

For at vurdere implementeringen af hypotermibehandlingen i Danmark blev der foretaget et telefoninterview af perso-

nale fra samtlige intensivafdelinger, hvor der er mulighed for hypotermibehandling af hjertestoppatienter i Danmark. Afdelingerne blev identificeret som intensivafdelinger ved opslag i Lægeforeningens Vejviser. Kun afdelinger, hvor man ved opringningen bekræftede at modtage patienter, der er komatøse efter hjertestop, og hvor man har faciliteter til kunstig ventilation blev regnet med (Tabel 2). Resultaterne er opgjort fordelt på sygehusenes tilknytning til den nye regionsstruktur for at undgå mulighed for identifikation af de enkelte sygehuses praksis. Hypotermibehandling er mest udbredt i hovedstaden og i Syddanmark. Hovedstaden er den region, hvor man har gennemført flest hypotermibehandlinger.

Perspektiver

Som det fremgår af vore resultater, er en del patienter, hvis primærrytme ikke var VF/VT, blevet behandlet med hypotermi. Det kan være vanskeligt at afgøre, om patienter, der er blevet genoplivet efter hjertestop med andre primære rytmer og af ikke primær kardial ætiologi (f.eks. hypovolæmi eller hypoksi), skal tilbydes hypotermibehandling. Ubevidnet hjertestop uden for hospital med primærrytmen asystoli eller pulsøs elektrisk aktivitet er korreleret til en overlevelse på under 2% [7-9]. Denne viden om prognostiske faktorer er vigtig, men muliggør ikke afgørelse af, om den enkelte patient vil have gavn af hypotermibehandling. Patientens alder i relation til overlevelse er heller ikke fuldt afklaret. Den ene af de citerede undersøgelser havde en øvre aldersgrænse på 75 år, men frem for at fastlægge en aldersgrænse har vi besluttet at skærpe opmærksomheden over for konkurrerende sygdomme.

De mest almindelige komplikationer i forbindelse med hypotermi er hjerterytmie, infektion (sepsis og pneumoni), koagulopati, øget systemisk vaskulær resistans, hyperglykæmi og væske- og elektrolytforstyrrelser. Disse komplikationer optrådte ikke signifikant hyppigere i de publicerede studier, men disse forhold er ikke endeligt afklarede [5, 6]. Den videre behandling er vigtig; ikke mindst rehabilitering, der bør iværksættes, når den akutte fase er overstået, men der findes kun få formaliserede genoptræningspladser i H:S til disse patienter.

Patientmaterialets størrelse muliggør ikke vidtgående kon-

Tabel 1. Baggrund for, behandling af og resultat for de første 26 voksne hypotermibehandlede hjertestoppatienter på H:S Rigshospitalet.

Baggrund, behandling og resultat	n (%) eller median (25-75% percentil)
Alder	58,5 (51-61)
Køn, mænd	23 (88)
Hjertestop uden for hospital	20 (77)
Hjertestop bevidnet	22 (85)
Genoplivning påbegyndt af lægmand	19 (73)
Primær kardial ætiologi til hjertestop	17 (65)
Primær hjerterytmie	
Ventrikelflimmer	17 (65)
Asystoli	6 (23)
Pulsøs elektrisk aktivitet	2 (8)
Uoplyst	1 (4)
Responstid ^a (min)	5,0 (3,5-7,0)
Alarm til spontan cirkulation (min)	16 (11-28)
Alarm til påbegyndt nedkøling (min)	120 (85-166)
Alarm til opnået nedkøling (min)	360 (330-634)
Intervention	
PCI	7 (27)
PCI og PM	2 (8)
PM alene	2 (8)
CABG	1 (4)
Anden kirurgi	2 (8)
Ingen	13 (50)
Indlæggelsesvarighed på ITA (timer)	150 (90-201)
CPC ved udskrivelse	
CPC 1	13 (50)
CPC 2	3 (12)
CPC 3	4 (15)
CPC 4	2 (8)
CPC 5	4 (15)

a) Responstid er defineret som tiden fra alarmering til påbegyndt professionel genoplivning.

PCI: perkutan koronarintervention, PM: pacemaker, CABG: koronar bypasskirurgi, CPC: cerebral performance category ved udskrivelse fra hospital, ITA: intensiv terapi-afsnit.

Tabel 2. Status i Danmark vedrørende implementering af hypotermibehandling efter hjertestop, ultimo 2004.

Region	Antal afdelinger ^a	Ingen planer om køling, n (%)	Planer om køling, ikke implementeret, n (%)	Køling etableret som rutine, n (%)	Antal patienter kølet pr. ultimo 2004
Hovedstaden	12	3 (25)	2 (17)	7 (58)	78
Sjælland	7	4 (57)	2 (29)	1 (14)	2
Syddanmark	9	2 (22)	3 (33)	4 (44)	8
Midtjylland	12	8 (67)	2 (17)	2 (17)	4
Nordjylland	4	2 (50)	2 (50)	0 (0)	0
I alt	44	19 (43)	11 (25)	14 (32)	92

a) Intensivafdelinger, hvor man modtager patienter, der er genoplivet efter hjertestop.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

klusioner, men erfaringerne med hypotermibehandling har været positive, og den beskrevne protokol er implementeret. Specielt kan det fremhæves, at 16 ud af 26 patienter blev udskrevet med ingen eller kun lettere neurologiske deficit. Køling efter hjertestop er vigtig, men dette er kun en del af en sammenhængende behandling af hjertestop, der spænder fra forbipasserendes indsats i form af alarmering og basal genoplivning til højt specialiseret medicinsk og kirurgisk behandling. Det kan overraske, at man på i alt 43% af de intensive afdelinger i Danmark, hvor der modtages hjertestoppatienter, ikke har planer om at implementere hypotermibehandling, som i øvrigt let kan påbegyndes forud for overflytning til en specialiseret enhed.

Korrespondance: Tina Ingrid Horsted, Anæstesi- og Operationsklinikken, Afsnit 4231, HovedOrtoCentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: tiho@dadlnet.dk

Antaget: 19. maj 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Horsted TI, Rasmussen LS, Lippert FK et al. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest – why do physicians withhold resuscitation attempts? *Resuscitation* 2004;63:287-93.
2. de Vos R, de Haes HC, Koster RW et al. Quality of survival after cardiopulmonary resuscitation. *Arch Intern Med* 1999;159:249-54.
3. Roine RO, Kajaste S, Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *JAMA* 1993;269:237-42.
4. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2003;57:231-5.
5. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
6. 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;346:557-63.
7. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S et al. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994;343:1055-9.
8. Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B et al. Predictors of early and late survival after out-of-hospital cardiac arrest in which asystole was the first recorded arrhythmia on scene. *Resuscitation* 1994;28:27-36.
9. Wik L, Hansen TB, Fylling F et al. Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1389-95.

De nonklassiske humant leukocyt-antigen (HLA)-vævstyper – fra implantation til transplantation

Afdelingslæge Thomas Vauvert F. Hviid

Roskilde Amts Sygehus Roskilde, og
Hillerød Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling

Resume

De klassiske og yderst polymorfe humant leukocyt-antigen (HLA)-klasse Ia- og II-vævstyper (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ og -DP) er velbeskrevne og har væsentlig betydning for organtransplantation, autoimmun sygdom og antigenpræsentation. Men *major histocompatibility complex* (MHC) hos mennesket indeholder også de senere identificerede såkaldte nonklassiske HLA klasse Ib-gener bestående af HLA-E, -G og -F. De har en del fælles træk med klasse Ia, men adskiller sig også på forskellig vis. De er næsten monomorfe og har generelt en restriktiv ekspresion. Den vigtigste funktion af HLA-E synes at være hæmning og regulering af *natural killer* (NK)-aktivitet. HLA-G synes at have betydning for modulering af den gravide kvindes immunsystem og dermed accept af det semiallogene foster. HLA-G kan påvises allerede hos blastocysten og har muligvis betydning for implantationen. En meget kraftig ekspresion af HLA-G ses hos de invasive trofoblastceller i placenta. HLA-G er muligvis involveret i visse graviditets-

komplikationer samt genetisk prædisposition herfor. Endelig er HLA-G-ekspresion fundet at være associeret med mindre risiko for rejektionsepisoder ved hjerte- og nyre/levertransplantationer.

Humant leukocyt-antigen (HLA)-vævstypesystemet hos mennesket har traditionelt været kendt i forbindelse med dets betydning for den kliniske transplantation og risikoen for afstødning i forbindelse med denne. Det må siges at være en menneskeskabt problemstilling. Dernæst er vævstyper nok mest kendt for associationer mellem forskellige HLA-vævstype-alleler og en række autoimmune sygdomme, såsom type 1-diabetes, reumatoid arthritis (RA), systemisk lupus erythematosus (SLE) etc. [1] samt for deres biologiske funktion i form af præsentation af typisk væv fremmede peptider for T-celle-receptoren, og dermed initiering af et specifikt immunologisk respons [2]. Disse aspekter af det humane *major histocompatible complex* (MHC/HLA) er knyttet til de såkaldte klassiske vævstyp gener HLA-A, -B, og -C (klasse Ia) og HLA-DR, -DQ, og DP (klasse II) på den korte arm af kromosom 6.

I det human genom er MHC en af de regioner, der har den