

KPR ve Terapotik Hipotermi

Hangi durumda? Ne zaman ve ne kadar?

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed İkbāl ŞAŞMAZ
Manisa CBÜ Acil Tıp AD



**Terapotik hipotermi (TH);
diğer ve güncel adıyla Hedeflenmiş Vücut Isısı Yönetimi (TTM)**



Neden TH ??

- Hastane dışı kardiyak arrestlerde en sık ölüm nedeni nörolojik hasardır *.
- Hipertermi arrest sonrası beklenen bir durumdur ve nörolojik sonuçları kötüleştirmektedir **.
- TH standart postkardiyak arrest bakım ile kombine edildiğinde nörolojik sonuçları düzeltmektedir ***.

* Intensive Care Med 2004; 30:2126

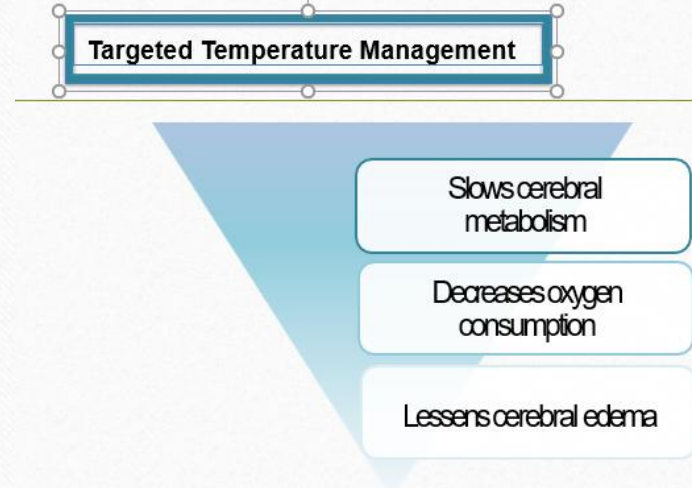
** Resuscitation 2013; 84:1062

*** Cochrane Database Syst Rev 2012; 9:CD004128

Etki mekanizması ??

- Dekstrüktif enzimatik reaksiyonlarda yavaşlama
- Serbest radikal reaksiyonlarının supresyonu
- Lipoprotein membran akıcılığının korunması
- Oksijen talebinde azalma
- Hücre içi asidozda azalma
- Eksitatör nörotransmitterlerin sentezi, salınımı ve gerilimi inhibisyonu
- **Düşük vücut ısısı;** Serebral ödem, konvülsiyon aktivitesi, metabolik talebi ve bunlarla ilgili gelişecek komplikasyonları azaltmaktadır.

Mechanism of TTM®



Ne zamandır ??



- AHA (American Heart Association) ve ERC (European Resuscitation Council) tarafından 2003'den bugüne arrest sonrası spontan dolaşımı (ROSC) olan hastalarda önerilmekte...

Bu öneriler;

Başlangıçta 2002'de yayınlanan 2 randomize kontrol çalışması;

- Ventriküler fibrilasyon (VF) arrestinden sonra spontan dolaşımı (ROSC) takiben koma tablosundaki toplam 352 hastada TH ile standart resüsitasyon sonrası bakıma göre daha iyi nörolojik sonucu ortaya koydu *,**.
- Yakın zamanda yapılan Hedeflenmiş vücut ısısı yönetimi (TTM) çalışmasına dayanan çalışmalarla güncellenmiş önerilerle ***.

* Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002;346: 549–56.

** 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.

*** Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. N Engl J Med 2013; 369:2197–206.

Hastane dışı VF-nVT

1. Çalışmada ;*

- *Hastane dışı VF arresti* olan 275 hastada;
- 24 h üzeri TH (hedef sıcaklık 32-34°) ile standart tedavi karşılaştırılmış. (9).
- Olumlu nörolojik sonuç; **TH:%55, control grubu: %39**
- Bunu nasıl belirlediler?
 - Pittsburgh cerebral-performance category (CPC) score of 1 or 2 of 5 possible categories; 1 (good recovery), 2 (moderate disability), 3 (severe disability), 4 (vegetative state), and 5 (death).
- Mortalite; **TH:%41, control grubu: %55**

*2. Çalışmada**;*

- *Hastane dışı VF arresti* sonrası spontan dolaşımı olan 77 hastada;
- TH (hedef sıcaklık ROSC sonrası 2 saat içinde 33°C ve 12 saat üzeri) ile sıcaklık yönetimi yapılmayan grup karşılaştırılmış.
- Olumlu nörolojik sonuç; **TH:%49, control grubu: %26**
- Mortalite; **TH:%51, control grubu: %68**
- Bu çalışmalardaki toplam 352 hastada TH ile olumlu nörolojik sonuçlar için; NNT: 5-6 olup, mortalite için NNT: 6 (12) idi.

* Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. NEnglJMed2002;346: 549–56.

** 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

Hastane dışı VF-n VT



— Nielsen N et al (*TTM trial*) 2013

- TTM at 33°C vs 36°C for 24 hours

Outcome	33°C Group no./total no. (%)	36°C Group no./total no. (%)	Hazard Ratio or Risk Ratio (95% CI)*	P Value
Primary outcome: deaths at end of trial	235/473 (50)	225/466 (48)	1.06 (0.89–1.28)	0.51
Secondary outcomes				
Neurologic function at follow-up†				
CPC of 3–5	251/469 (54)	242/464 (52)	1.02 (0.88–1.16)	0.78
Modified Rankin scale score of 4–6	245/469 (52)	239/464 (52)	1.01 (0.89–1.14)	0.87
Deaths at 180 days	226/473 (48)	220/466 (47)	1.01 (0.87–1.15)	0.92

- Cooling to 33°C vs 36°C did not provide any additional benefit

Hastane dışı asistol-NEA, Hastane içi tüm arrest ritimlerinde

- Hastane dışı, şoklanamaz ritimde veya hastane içi kardiyak arrestinde (IHCA) TH için yeterli bilgi yoktur. Bazı gözlemsel kohort çalışmalarda(*) yararı saptanmışken bazılarında saptanamamıştır(**,***).
- Buna rağmen; AHA bu sınırlı verileri onaylamış ve başlangıç ritmi **NEA** veya **ASİSTOL** olan OHCA sonrası ve IHCA sonrası (*herhangi bir arrest ritminde*) 32-36°C'de TTM önermektedir (Class I, LOE C-EO) (****).
- Şoklanabilir ritmlere göre kötü nörolojik sonuç..
- Arrest süresi, cpr süresi, etiyoloji (malignite vb) ve beklentiye göre belirle!!!

* Kim YM, Yim HW, Jeong SH, et al. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms? A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. Resuscitation 2012;83:188–96.

** 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;123:877–86.

*** Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE, et al. Comparative effectiveness of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: insight from a large data registry. Ther Hypothermia Temp Manag 2014;4:21–31.

**** Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al. Part8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015;132(Suppl2):S465–82.

Ne zaman başlayalım ??

- TH yararını gösteren ilk RKC larda ROSC sonrası 4-8 saat içinde ulaşılmıştı.
- Ancak TH başlanması için optimal zamanla halen belirsiz.
- Gözlemsel çalışmalarda gecikmiş TH nin kötü sonuçlar doğurduğu saptanmış (*,**,*).
- Mooney ve ark. TH için her 1 saatlik gecikmenin mortalitede %20 artışa sebep olduğunu göstermişler (*).
- Wolff ve ark. (**) en düşük sıcaklığa ulaşma zamanının **iyi nörolojik sonuçlar** açısından bağımsız bir prediktör olduğunu göstermiş.
- Chiota ve ark. (***) hedef sıcaklığa 6 saatte (erken grup) ulaşılan hastalarda 6. saat sonrası (geç grup) ulaşılan hastalara göre daha **olumlu nörolojik sonuçlar** saptamışlar.
- Bu çalışmaların aksine;
Haugk ve ark. (****) yaptıkları çalışmada hedef sıcaklığa ulaşma süresinin kısa olmasının **olumsuz nörolojik sonuçlarla** ilişkili olduğunu saptamışlar.
(ortalama hedef sıcaklığına ulaşma süresi ;158 dk versus 209 dk).

* Mooney MR, Unger BT, Boland LL, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: evaluation of a regional system to increase access to cooling. Circulation 2011;124: 206–14.

** Wolff B, Machill K, Schumacher D, et al. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. Int J Cardiol 2009; 133:223–8.

*** Chiota NA, Freeman WD, Barrett K. Earlier hypothermia attainment is associated with improved outcomes after cardiac arrest. J Vasc Interv Neurol 2011;4:14–7.

**** Haugk M, Testori C, Sterz F, et al. Time to Target Temperature Study Group. Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Crit Care. 2011;15:R101.

Hastane öncesi hemen başlayalım mı??

- Bernard ve ark. (*) 234 hastadan oluşan çalışmalarında,
- Kim ve ark. (**) 1359 (583 VF'li ve 776 şoklanamaz ritimli) hastadan oluşan daha geniş çaplı çalışmalarında,
- ***Hastane öncesi iv soğuk infüzyon ile soğutmaya başlatılan grupta*** standart (hastanede soğutulan) gruba göre hastaneye ulaşım anında daha düşük ortalama vücut ısısı saptanmasına rağmen hastaneden taburculuk ve nörolojik sonuçlar açısından ***fark saptanmamış***.
- Hatta hastane öncesi başlatılan grupta tekrarlayan arrest ve başvuru anında pulmoner ödem oranı daha fazlaydı.
- Sonuç olarak; hastane öncesi iv soğuk infüzyon ile soğutma ***önerilmemektedir...***

*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;122:737–42.

** 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. J Am Med Assoc 2014;311:45–52.

Sogutma Metodları

- Çeşitli yöntemlerle hipotermi sağlansa da birbirine üstünlükleri yoktur.
- İntravasküler yada yüzey metodu çabuk ulaşılabilen ve yaygın kullanılan metotlardır.
- ***Tercih edilen;*** İV soğuk sıvı infüzyonu ve eş zamanlı yüzey soğutucu
- Çoğu hasta resusitasyon sonrasında spontan dolaşımın dönmesi sonucu erkenden hipotermik(35-35.5 °C) olur,
- Minimal invaziv teknikle istenilen hipotermik düzey çabucak sağlanabilir.

Soğutma Metodları

TH için kullanılan birkaç soğutma yöntemi vardır.

- Konvensiyonel yöntemler;
 - Soğuk iv sıvılar
 - Buz paketleri (ice packs)
 - Soğuk hava battaniyeleri
- Soğuk su banyosu, fan ile soğutma da uygulanan yöntemler..



Sogutma Metodları

30 mL/kg soğuk (4°C) izotonik saline / RL; basınç torbası yardımı ile hızlı infüzyonla verilir.

- Verilen bu sıvı vücut iç ısısını $>2^{\circ}\text{C}$ /saat düşürecektir.
- İlk bir litresi 15 dk' da basınç torbası yardımı ile verilir ve vücut iç ısısını yaklaşık 1°C düşürür.
- 6 saatte vücut ısısı $32-34^{\circ}\text{C}$ 'ye tercihen 33°C ' ye çekilir.
- Öyküde kalp yetmezliği ya da şiddetli renal yetmezliği olanlar ile pulmoner ödem bulgusu olanlarda daha yavaş hızda verilmelidir.

Soğutma Metodları

Diğer yöntemler;

Ek yüzey soğutma yöntemleri;

- Dolaşan soğuk suyla dolu battaniyeler ve jel pedler..

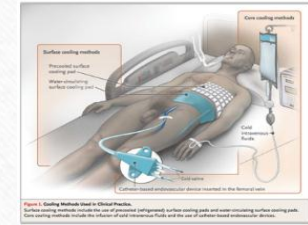
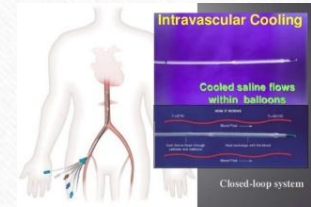


İntravasküler yöntemler,

- Isı exchange için kullanılan santral venöz kataterler:

Isı kontrollü salın kan dolaşımına girmeden katater içinde dolaşarak indirek olarak kanı ve dolayısıyla hastayı soğutur.

Bu yöntem diğer soğutma yöntemlerine göre hedef ısıyı sağlamada daha güvenli olduğu gösterilmiştir (*,**).



* Hoedemaekers CW, Ezzahim, GerritsenA, vanderHoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. Crit Care 2007;11:R91.

** Knapik P, Rychlik W, Siedy J, Nadziakiewicz P, Cieśla D. Comparison of intravascular and conventional hypothermia after cardiac arrest. Kardiologia 2011;69:1157-63.

Soğutma Metodları

Diğer yöntemler;

Transnazal evaporatif soğutma;

- Bu yöntem arsağlanmasında en başlatılabilir yeni bir soğutma yöntemidir. *karşın, Klinik sonuçları inceleyen bire-bir*
- Fakat, bu yöntem diğer TH yöntemleriyle diğer olarak karşılaştırılmamış olup, TH idamesinde değil de *başlatılmasında önerilen method yoktur.*



*def sıcaklığın
lım ve nörolojik sonuçlar
uçlar göstermesi beklense
alara halen ihtiyaç*

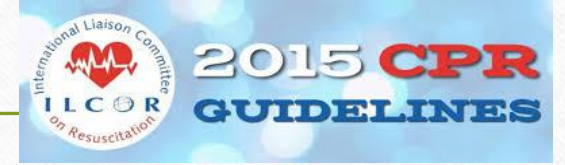
Hedef Sıcaklık

- Önceleri yapılan 2 RKC'da TH için hedef sıcaklık sırasıyla $32-34^{\circ}\text{C}$ ve 33°C idi ve buna dayanarak AHA post-CPR TH'de hedef sıcaklığı $32-34^{\circ}\text{C}$ öneriyordu.
- Yaklaşık 10 yıl sonra yapılan küçük pilot çalışmada (26 şoklanabilir ritm ve 10 asistol) ROSC sonrası komatöz hastalarda TH için hedef sıcaklığı 32°C ve 34°C olarak 2 grup karşılaştırılmış (*).
 - Başlangıç ritmi asistol olan hastaların hepsi 6 ay içinde ölmüşken, Şoklanabilir ritmi olanlarda 32°C olan grup 34°C olanlara göre 6 aylık survey oranı daha yüksekti. (%61.5'e - %15.4, $p=0.029$).
- Hedef sıcaklık yönetimi için optimal sıcaklık belirsizliği devam ettiği için 2013 yılında kapsamlı bir RKC (**) yayınlandı (950 hasta, 33°C – 36°C).
 - Mortalite (**$50\%—33^{\circ}\text{C}$, versus $48\%—36^{\circ}\text{C}$, $p=0.51$**) ve nörolojik sonuçlar (***her 2 grupta da %52, $p=0.87$***) açısından ***fark saptanmadı***.

* Lopez de Sa E, Rey JR, Armada E, Salinas P, et al. Hypothermia in comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest: pilot trial comparing 2 levels of target temperature. Circulation 2012;126:2826–33.

** 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; 369:2197–206.

Hedef Sıcaklık



Bireyselleştirilmiş sıcaklık hedefini belirleyen bilgi eksikliği göz önüne alındığında; **AHA** ve **ILCOR** en son güncellemesinde;

- TH için hedef sıcaklık **32-36°C**
- En az 12-24 saat, **32°C** olarak devam etmeyi desteklemekte ve 24 saat, **36°C** de kabul edilebilir saymaktadır.
- Özellikle 32-33°C'de olumsuz etkiler açısından riskli hastalar için 36°C uygun olabilir. (kafa travma öyküsü, ciddi sepsis, gebelik, direçli hipotansiyon, aktif kanama ve major cerrahi gibi)

Monitorizasyon / Destek Tedavisi

- Yeterli sedasyon , analjezi ve titremenin önlenmesi (özellikle rewarming esnasında) !!
- Sinüs bradikardisi: Beklenir, hemodinamik anstabil ise müdahale et!!
- Hipotansiyon:
 - Hedef MAP 75mmHg, CVP 10-12 mmHg (vazopressör ihtiyacını azaltmak için (36))
 - Dirençli hipotansiyonda vazopressör tedavi, ancak hipotermiye bağlı olduğu düşünülüyorsa hedef sıcaklık 36C ye çıkarılabilir.
- Oksijenizasyon:
 - Hipoksiden sakınılmalı, SaO2= %94-96
 - Hiperoksiden sakınmak için FiO2 ayarlanmalı.
 - PaCO2 serebral hipoperfüzyondan korunmak için normal aralıklarda olmalı.
- Glukoz ve elektrolit kontrolü:
 - Hiperglisemi sık görülür (insülin sekresyonu ve sensitivitesinin azalması nedeniyle)
 - KŞ takibi en az saat başı ve 200 mg/dl üzerinde ise müdahale et!!!
 - Hipokalemi sık görülür. Elektrolit takibi her 4-6 saatte yapılmalı.
 - Yeniden ısıtma işlemine geçilmeden 4 saat önce potasyum replasmanı başlanmalı.
- Enfeksiyon kontrolü:
 - Bu hastalar hipotermiden dolayı immünsupresyon oluşumu nedeniyle ve arrest anında, entübasyon veya mekanik ventilasyon sırasında aspirasyon riski nedeniyle risk altındalar.
 - Bu nedenle TH başlangıcından 12 saat içinde kan, idrar ve balgam kültürleri alınmalı.

Vücut Isısı Monitorizasyonu

- Terapötik hipotermi boyunca vücut çekirdek ısısı sürekli monitörize edilmeli.
- Gold standart yöntem; **santral venöz ısı** ölçümüdür.
- **Özefagial ısı** ölçümü alternatif en iyi metottur.
- Mesaneden ısı ölçümü idrar çıkışı <0.5 ml/kg/saat ise yanlış sonuç verebilir.
- Rektal ısı ölçümü vücut iç ısısında oluşan akut değişikliklerde 1.5 derece kadar daha geride kalabilir.
- Timpanik, aksiller ölçümler yetersizdir ve yanlış sonuçlar verir.

Yeniden Isıtma

- Yeniden ısıtma derece derece yapılmalıdır.
- 0.5°C /saati aşmamalıdır.
- Tercih edilen; ***0.2 - 0.25^{\circ}\text{C/saat}*** hızında artış (*).
- Hızlı ısıtma elektrolit anormallikleri (hiperkalemi), beyin ödemi, konvülsiyon ve diğer problemlere neden olabilir.
- Sıklıkla manuel ısıtma yöntemleri kullanılmaktadır.
- Uygulanan yüzeyel soğuk uygulama metotları saat başı birkaçı kaldırılarak gerçekleştirilir.
- Normotermiye ulaşılnca hipertermiden (ateş) sakınılmalı. (yüzey soğutucular vb ile)

Kataterizasyon ve TH

- OHCA sonrası ROSC olan hastalara invaziv koroner anjiyografi sıklıkla gerekmektedir.
- TH ve invaziv koroner anjiyografi (PCI) kombinasyonunun güvenli ve uygulanabilir olduğu bazı gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir (*,**).
- ***Bu nedenle; kataterizasyon ihtiyacı TH'nin başlatılmasını engellememelidir.***

* Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. Acta Anaesthesiol Scand 2007;51:137–42.

** Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT registry. Circ Cardiovasc Interv 2010;3:200–7.



HHS Public Access

Author manuscript

Anesth Analg. Author manuscript; available in PMC 2019 March 01.

Published in final edited form as:

Anesth Analg. 2018 March ; 126(3): 867–875. doi:10.1213/ANE.0000000000002646.

Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: Systematic Review and Meta-Analyses

Rajat Kalra, MBChB^{a,*}, Garima Arora, MD, MRCP^{b,*}, Nirav Patel, MD^b, Rajkumar Doshi, MBBS, MPH^c, Lorenzo Berra, MD^d, Pankaj Arora, MD, FAHA^{b,e}, and Navkaranbir S. Bajaj, MD, MPH^{b,f,g}

^aCardiovascular Division, University of Minnesota, Minneapolis, MN, U.S.A

^bDivision of Cardiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, U.S.A

^cDepartment of Cardiology, North Shore University Hospital, Northwell Health, Manhasset, NY, U.S.A

^dDivision of Anesthesia & Critical Care, Pulmonary Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, U.S.A

^eSection of Cardiology, Birmingham Veterans Affairs Medical Center, Birmingham, AL, U.S.A

^fDivision of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, U.S.A

^gDepartment of Radiology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, U.S.A

Background—Targeted temperature management (TTM) with therapeutic hypothermia is an integral component of post-arrest care for survivors. However, recent randomized controlled trials (RCTs) have failed to demonstrate the benefit of TTM on clinical outcomes. We sought to determine if the pooled data from available RCTs supports the use of pre-hospital and/or in-hospital TTM after cardiac arrest.

Methods—A comprehensive search of SCOPUS from 1966 till November 2016 was performed using predefined criteria. Therapeutic hypothermia was defined as any strategy that aimed to cool post cardiac arrest survivors to a temperature ≤ 34 Celsius degrees. Normothermia was temperature of ≥ 36 Celsius degrees. We compared mortality and neurological outcomes in patients by categorizing the studies into two groups: 1) hypothermia versus normothermia and 2) pre-hospital hypothermia versus in-hospital hypothermia using standard meta-analytic methods. A random effects modeling was utilized to estimate comparative risk ratios (RR) and 95% confidence intervals (CIs).

Results—The hypothermia and normothermia strategies were compared in five RCTs with 1389 patients whereas pre-hospital hypothermia and in-hospital hypothermia were compared in 6 RCTs with 3393 patients. We observed no difference in mortality (RR; 0.88, 95% CI: 0.73–1.05) or neurological outcomes (RR; 1.26, 95% CI: 0.92–1.72) between the hypothermia and normothermia strategies. Similarly, no difference was observed in mortality (RR; 1.00, 95% CI: 0.97–1.03) or neurological outcome (RR; 0.96, 95% CI: 0.85–1.08) between the pre-hospital hypothermia vs. in-hospital hypothermia strategies.

Conclusions—Our results suggest that TTM with therapeutic hypothermia may not improve mortality or neurological outcomes in post-arrest survivors. Employing therapeutic hypothermia as a standard of care strategy of post-arrest care in survivors may need to be reevaluated.

Keywords

Cardiac arrest; meta-analysis; therapeutic hypothermia



HHS Public Access

Author manuscript
Anesth Analg. Author manuscript; available in PMC 2019 March 01.

Published in final edited form as:
Anesth Analg. 2018 March; 126(3): 867–875. doi:10.1213/ANE.0000000000002946.

Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: Systematic Review and Meta-Analyses

Rajat Kalra, MBChB^{1,2}, Garima Arora, MD, MRCP^{3,4}, Nirav Patel, MD⁵, Rajkumar Doshi, MBBS, MPH⁶, Lorenzo Berra, MD⁷, Pankaj Arora, MD, FAHA^{8,9}, and Navkaranbir S. Bajaj, MD, MPH¹⁰

¹Cardiovascular Division, University of Minnesota, Minneapolis, MN, U.S.A

²Division of Cardiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, U.S.A

³Department of Cardiology, North Shore University Hospital, Northwell Health, Manhasset, NY, U.S.A

⁴Division of Anesthesia & Critical Care, Pulmonary Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, U.S.A

⁵Section of Cardiology, Birmingham Veterans Affairs Medical Center, Birmingham, AL, U.S.A

⁶Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, U.S.A

⁷Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, U.S.A

Baseline Characteristics of Included Studies

Study (Reference) (IH or PH/NT)	Presenting Rhythm	Method of Cooling	Duration of Cooling	Time That Cooling Was Commenced	Target Temperature (Degrees Celsius)	Follow-Up Period	ROSC (Time in Minutes) (T/M/NT)	Age (Years) (T/M/NT)	Male (%) (T/M/NT)	Patients Receiving Bystander CPR (%) (IH or PH/NT)
Bernard et al 2002 ² (N=43 PH/34 NT)	VF	Ice packs	12 hours	After ROSC	33°	Till discharge	27/25	67/65	58/79	49/71
Holzer et al 2002 ³ (N=137 IH/138 NT)	VF/Pulseless VT	External cooling device	24 hours	After ROSC	32–34°	6 months	21/22	59/59	77/75	49/43
Hachimi-Idrissi et al 2005 ¹⁸ (N=30 IH/31 NT)	Asystole/PEA and VF/Pulseless VT	Cooling helmet	Up to 24 hours	After ROSC	33°	6 months	29/28	67/69	77/68	30/26
Kämäräinen et al 2009 ²³ (N=19 IH/18 NT)	Asystole/PEA and VF/Pulseless VT	Cooled intravenous fluid infusion	-	After ROSC	33°	Till discharge	23/22	59/63	95/94	58/22
Nielsen et al 2013 ⁵ (N=473 IH/466 NT)	Asystole/PEA and VF/Pulseless VT	Ice packs and cooled intravenous fluid infusion	28 hours	After ROSC	33°	8.5 months	25/25	64/64	83/79	73/73

Study (PH/IH)	Presenting Rhythm	Method of Cooling	Duration of Cooling	Time That Cooling Was Commenced	Target Temperature (Degrees Celsius)	Follow-Up Period	ROSC (Time in Minutes) (PH/IH)	Age (Years) (PH/IH)	Male (%) (PH/IH)	Patients Receiving Bystander CPR (%) (PH/IH)
Castrén et al 2010 ¹⁹ (N=93/101)	Asystole/PEA and VF/Pulseless VT	Transnasal evaporative cooling then systemic cooling	-	Intra-arrest	34°	7 days	32/30	66/64	67/79	33/46
Bernard et al 2010 ²⁰ (N=118/116)	VF	Cooled intravenous fluid infusion	24 hours	After ROSC	33°	Till discharge	26/26	63/63	83/86	69/67
Bernard et al 2012 ²¹ (N=82/81)	Asystole/PEA	Surface cooling using machines, blankets, and ice packs, cooled intravenous fluid infusion	24 hours	After ROSC	32–34°	Till discharge	29/29	64/61	57/48	36/31
Debaty et al 2014 ²⁵ (N=123/122)	Asystole/PEA and VF/Pulseless VT	Cooled intravenous fluid infusion and external cooling	24 hours	Intra-arrest	32–34°	12 months	27/30	66/69	72/71	50/52
Maynard et al 2015 ²⁴ (N=688/671)	Asystole/PEA and VF	Cooled intravenous fluid infusion	Up to 24 hours	After ROSC	34°	12 months for mortality outcomes and	27/26	66/65	64/63	57/59

Study (PH/IH)	Presenting Rhythm	Method of Cooling	Duration of Cooling	Time That Cooling Was Commenced	Target Temperature (Degrees Celsius)	Follow-Up Period	ROSC (Time in Minutes) (PH/IH)	Age (Years) (PH/IH)	Male (%) (PH/IH)	Patients Receiving Bystander CPR (%) (PH/IH)
						three months for neurological outcomes				
Bernard et al 2016 ²² (N=618/580)	Asystole/PEA and VF/Pulseless VT	Cooled intravenous fluid infusion	24 hours	After ROSC	33°	Till discharge	23/20	65/64	75/74	66/67

Footnote: CPR=Cardiopulmonary Resuscitation, IH=In-Hospital Hypothermia, N=Number, NT=Normothermia, PEA=Pulseless Electrical Activity, PH=Pre-Hospital Hypothermia, ROSC=Return of Spontaneous Circulation, TTM=Targeted Temperature Management, VF=Ventricular Fibrillation, VT=Ventricular Tachycardia.

Identification

Screening

Eligibility

Included Studies

Eligible abstracts with initial search terms (N=4,652)

Excluded book chapters, letters, editorials and reviews (N=1,239)

Abstracts for initial review (N=3,413)

Articles excluded on the basis of title/abstract review (N=3,393)

Studies with N ≥ 5 patients (N=20)

Excluded:
Foreign language studies without an English translation (8)
Papers that duplicated outcomes from other papers (2)
(N=10)

Review of the references in all articles (N=1)

Total studies (N=11)

Final included studies (N=11)



**Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest:
Systematic Review and Meta-Analyses**

Rajat Kalra, MBChB^{1,2}, Garima Arora, MD, MRCP^{3,4}, Nirav Patel, MD⁵, Rajkumar Doshi, MBBS, MPH⁶, Lorenzo Berra, MD⁷, Pankaj Arora, MD, FAHA^{8,9}, and Navkaranbir S. Bajaj, MD, MPH¹⁰

¹Cardiovascular Division, University of Minnesota, Minneapolis, MN, U.S.A

²Division of Cardiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, U.S.A

³Department of Cardiology, North Shore University Hospital, Northwell Health, Manhasset, NY, U.S.A

⁴Division of Anesthesia & Critical Care, Pulmonary Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, U.S.A

⁵Section of Cardiology, Birmingham Veterans Affairs Medical Center, Birmingham, AL, U.S.A

⁶Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, U.S.A

⁷Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, U.S.A

Önemli sonuçlar;

- ✓ Çalışmalardaki soğutma süresi, hastane dışı veya içi, hedef sıcaklık ve arrest ritmi farklılığına rağmen birbirleri arasında nörolojik sonuç ve mortalite açısından anlamlı fark yok.
- ✓ En önemli fark; CPR süresi ve kalitesi !!!
- ✓ 2014'ten sonra yayınlanan meta-analizlerde TH'nin nörolojik sonuç ya da mortalite açısından bir yarar sağlamadığını öne sürdüğü yönündeki eğilim !!! (*Nielsen et al, 2013 ve Bernard et al 2016*)
- ✓ TH'nin kardiyak yan etkileri bilinmiyor.
- ✓ Ciddi maliyet !!!

Key Points

Question: Does targeted temperature management affect outcomes after cardiopulmonary arrest?

Findings: Pooled evidence from available randomized control trials indicated that targeted temperature management did not improve all-cause mortality or neurological outcomes but variability among studies was high.

Meaning: The role of targeted temperature management in post-resuscitation care remains unclear.

TH (TTM) ve Öneriler;



- Hastane dışı **VF** kardiyak arresti sonrası SDGD komatöz erişkin hastalarda 12-24 saat/ **32°C-36°C**'ye kadar soğutma (Class I, LOE B-R).
- Hastane içi **herhangi bir başlangıç ritmi** olan; hastane dışı başlangıç ritmi **nabızsız elektriksel aktivite** veya **asistoli** olan kardiyak arrest komatöz hastalarda düşünülebilir (Class I, LOE C-EO).
- Kardiyak arrest nedeniyle resüsite edilen, SDGD sonrası ilk 48 saatte kendiliğinden hafif hipotermi gelişen ($>32^{\circ}\text{C}$) komatöz hastalarda, aktif olarak hastayı yeniden ısıtmaktan kaçınılmalıdır (Class III, LOE C).
- Hastane öncesi XXX
- Hastanede, ROSC sonrası mümkün olan en kısa zamanda...

Prognoz

- CA sonrası TH uygulanan hastaların nörolojik prognozunu belirlemek, takip etmek zor, multidisipliner yaklaşım gerekli. (FM, EEG, nörogörüntüleme, SSEPs, serolojik testler)
- TH uygulanan arrest hastalarında günler sonra bile nörolojik iyileşme görülebilmektedir. Bu nedenle; normotermi sağlandıktan ve tüm sedatifler kesildikten en az **72 saat** sonra nörolojik prognoz hakkında tam bilgi sağlanabilir(*).
- TH uygulanan hastalarda tanısal ölçümlerin spesifitesi düşük olsa da, aşağıda belirtilen anormal nörolojik bulgulardan en az 2 tanesinin olması kötü nörolojik sonuç için öngörücüdür (**).
 - Beyinsapı reflexlerinin olmayışı
 - Myoklonus
 - Unreaktif EEG
 - Bilateral SSEPs yokluğu
- Kardiyak arrest sonrası TH uygulanan hastalarda nörolojik prognozu gösteren onaylanmış, anlamlı prognostik ölçümler gerekmektedir. !!!

* Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015;132(Suppl2):S465–82.

** Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, et al. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. Ann Neurol 2010;67:301–7.

Sonuç

- Kardiyak arrest sonrası spontan dolaşımı (ROSC) olan hastalarda uygulanan TTM, post-resusitatif bakımın bir parçasıdır ve uygun hastada hayatta kalma ve olumlu nörolojik sonuç oranını arttırmaktadır.
- TH, on yıldan uzun bir süredir klinik uygulamanın bir parçası olmasına ve AHA tarafından ROSC sonrası class-I öneri olmasına rağmen, önemli tartışmalar ve uygulamasının birkaç yönü ile ilgili sorular devam etmektedir:
 - Hangi hastalara uygulanmalı, hangilerine uygulanmamalı? –klinik karar?
 - Ne zaman başlanmalı ve ne kadar süre soğutulmalı? – Hastanede ve ROSC sonrası en erken sürede, hedef sıcaklığa ulaştıktan 12-24 saat boyunca.
 - İdeal hedef sıcaklık kaç olmalı ve bu genellenebilir mi ya da hasta bazlı mı olmalı? (– 33C-36C)
 - Nörolojik prognoz nasıl ve ne zaman belirlenmeli?
- Bu soruların önemli klinik ve finansal etkileri vardır ve bu konularda klinik uygulamalara rehberlik etmek için daha kapsamlı ve daha net çalışmalar gerekmektedir.

Dinlediğiniz için teşekkürler.....