

Nye behandlinger til patienter med hjertestop

Søren Steemann Rudolph¹, Dan Lou Isbye¹, Peter Pfeiffer² & Jesper Kjærgaard³

STATUSARTIKEL

1) Anæstesi og Operationsklinikken, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet
 2) Thorax-anæstesiologisk Klinik, Hjertecentret, Rigshospitalet
 3) Hjertemedicinsk Klinik, Hjertecentret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
 2018;180:V05170386

Hjertestopbehandling følger Dansk Råd for Genoplivnings retningslinjer, der er baseret på guidelines fra European Resuscitation Council (ERC). I disse retningslinjer tager man afsæt i en nøje gennemgang af eksisterende evidens, og det beskrives, hvordan avanceret hjerte-lunge-redning (aHLR) kan udføres sikkert og effektivt [1].

I algoritmen for aHLR beskrives behandlingen i de første 10-15 minutter, hvorefter den gentages uden nye behandlingstiltag. I avancerede præhospitale systemer kan alle interventioner, der beskrives i algoritmen, udføres. Der vil dog forekomme situationer, hvor der ikke opnås *return of spontaneous circulation* (ROSC) præhospitalet, men hvor der samtidig ikke findes indikation for at afslutte behandlingen, f.eks. hos patienter med stødbare rytmer og/eller patienter med forgiftning, graviditet, astma, hypotermi eller drukning [1]. Disse patienter vil blive indbragt til et hospital under igangværende hjerte-lunge-redning (HLR) med henblik på udredning og kausal behandling. I en kohorte på 3.699 patienter med hjertestop uden for hospital fra Region Hovedstaden blev 2.527 forsøgt genoplivet, og heraf blev 4% indbragt til et hospital under igangværende HLR [2].

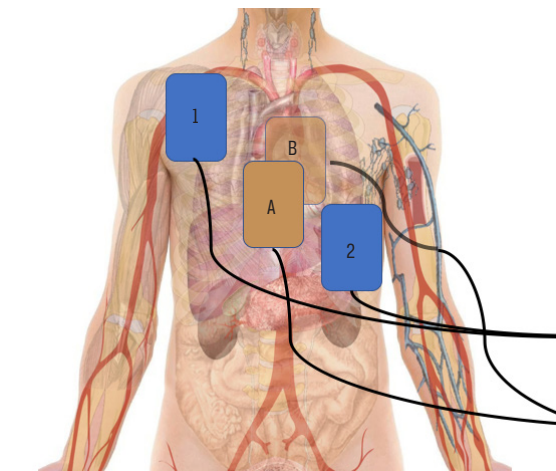
Formålet med denne artikel er at opsummere avancerede eksperimentelle hjertestopbehandlinger, som er beskrevet i The International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations statements [3], og som kan overvejes i situationer, hvor genoplivningsalgoritmens sædvanlige behandlingsmuligheder er udtømt.

DUAL SEQUENCE DEFIBRILLATION

Ved *dual sequence defibrillation* (DSD) påsættes to defibrillatorer på patienten, og der afgives et koordineret

FIGUR 1

Forslag til placering af stødpads for to separate defibrillatorer ved *dual sequence defibrillation*. Stødpads 1 og 2 er placeret som vanligt, mens stødpads A og B placeres anterior-posterior.



stød fra begge på samme tid (Figur 1). DSD blev først beskrevet i et dyreeksperimentelt studie i 1976.

Virkningsmekanismen bag DSD er ukendt, men det har været foreslået, at den større energimængde medfører en større mængde depolariseret myokardie [4]. Øget transtorakal impedans ved overvægt kan medføre et større behov for energi, og der er en invers sammenhæng mellem kropsstørrelse og succesfuld defibrillering [4].

I en caseserie med patienter med behandlingsrefraktær ventrikelflimren (VF) under elektrofysiologiske undersøgelser, blev fem patienter succesfuldt behandlet med DSD med to defibrillatorer efter flere forsøg på almindelig defibrillering [5]. I en præhospitalet caseserie konverterede man ved brug af DSD VF hos syv ud af ti patienter, der havde langvarig (mediantid 51 min, IQR 45-62 min) behandlingsrefraktær VF; tre havde ROSC ved indlæggelse, men ingen overlevede [6].

ESMOLOL

Ved hjertestop med VF eksponeres myokardiet for endogent og eksogent adrenalin. Stimulation af alfareceptorer medfører perifer vasokonstriktion, centraliseret blodvolumen og heraf følgende øget koronarperfusion, hvilket anses for at være gavnligt. Beta-receptorstimula-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Behandling af hjertestop skal følge de evidensbaserede retningslinjer fra Dansk Råd for Genoplivning.
- ▶ I specielle situationer, hvor *return of spontaneous circulation* ikke kan opnås, og hvor der samtidig ikke findes indikation for at afslutte behandlingen, bør patienter indbringes under igangværende hjerte-lunge-redning til et »hjertestopcenter«, hvor erfaring, ressourcer og et struktureret respons tilbydes på et højt specialiseret niveau.
- ▶ Flere avancerede eksperimentelle behandlinger, som ligger uden for genoplivningsalgoritmen, er beskrevet i nyere litteratur og kan overvejes i situationer, hvor sædvanlige behandlingsmuligheder er udtømt.

tion er proarytmisk, øger myokardiets iltforbrug, forværrer iskæmi samt øger pulmonal *shunt*, alveolært *dead space* og myokardiedysfunktion efter ROSC [7].

Esmolol er et korttidsvirkende adrenergt beta₁-selektivt betareceptorblokerende middel, som anvendes til frekvensregulering ved visse supraventrikulære takykardier. Dyreeksperimentelle studier tyder på, at betablokerende stoffer kan reducere myokardiets iltforbrug og antallet af defibrilleringer samt nedsætte myokardiedysfunktionen efter ROSC [7, 8].

Esmololbehandling af patienter med behandlingsrefraktær VF er undersøgt i to retrospektive, observationelle studier med hhv. 25 og 41 patienter, hvoraf hhv. seks og 16 patienter i tillæg til vanlig hjertestopbehandling blev behandlet med esmolol (Tabel 1). Patienterne i esmololgrupperne opnåede signifikant hyppigere ROSC end patienterne, der fik den sædvanlige behandling (66% og 56% vs. 31% og 16%; $p = 0,07$), og hyppigere overlevelse med godt funktionelt resultat, dog ikke statistisk signifikant [9, 10].

PERKUTAN KORONAR INTERVENTION UNDER IGANGVÆRENDE HJERTE-LUNGE-REDNING

Perkutan koronar intervention (PCI) under igangværende mekanisk HLR som *rescue*-terapi ved vedvarende behandlingsrefraktær VF har været undersøgt i mindre caseserier.

En caseserie med 13 patienter med hjertestop uden for hospital viste, at transport til et hospital under igangværende mekanisk HLR (mHLR) med LUCAS-device og PCI var mulig [11]. Tre patienter overlevede i 72 timer, men ingen overlevede til udskrivelse; den gennemsnitlige tid på mHLR var 105 min (spændvidde: 45-240 min). En caseserie med 28 patienter med hjertestop i et kardiologisk laboratorium viste, at otte ud af 28 patienter kunne behandles med mHLR og PCI, heraf overlevede syv til udskrivelse; fem kunne ikke PCI-behandles [12].

EKSTRAKORPORAL MEMBRANØS OXYGENERING OG EXTRACORPOREAL CARDIOPULMONARY RESUSCITATION

Ekstrakorporal membranøs oxygenering (ECMO) har været anvendt siden 1970'erne i form af venovenøs ECMO til pulmonale svigt og venoarteriel ECMO til behandling af kredsløbssvigt. Venarteriel ECMO anbefales i ERC's guidelines som *rescue*-terapi til patienter med behandlingsrefraktære hjertestop – i denne sammenhæng kaldet *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation* (eCPR) – hvor ECMO kan overvejes som bro til en kurativ behandling, f.eks. PCI eller pulmonal trombektomi [1, 2].

Der foreligger ingen klinisk kontrollerede, randomiserede studier, hvor man har dokumenteret effekten af eCPR over for konventionel HLR, men p.t. inkluderes

der patienter i to prospektive studier (NCT01511666 og NCT01605409). Observationelle studier har vist, at sandsynligheden for et godt funktionelt udfald efter eCPR-behandling efter præhospitalt hjertestop varierer mellem 4% og 40% [13-15]. Patientselektion og etiske overvejelser er vigtige, da venoarteriel ECMO er forbundet med store logistiske udfordringer, betydelige komplikationer, stort ressourceforbrug og en fortsat ret beskeden sandsynlighed for overlevelse. Visitation til eCPR følger derfor strikte, men ikke evidensbaserede kriterier (Tabel 2). Nyere resultater tyder på, at eCPR kan øge tilbuddet af organer til donation. I en nyligt publiceret oversigtsartikel rapporterede man, at 19% blev organdonorer efter opfyldelse af hjernedøds-kriteriet [15]. Dette aspekt indgår endnu ikke i beslutningstagningen om eCPR i Danmark.

KORTIKOSTEROID

Steroidbehandling kan reducere behovet for vasoaktiv medicin i forbindelse med septisk shock. Serumkortisolniveauer er associeret til tidlig overlevelse efter hjertestop, men man har ikke i kliniske studier kunnet påvise øget overlevelse efter steroidbehandling af *post-cardiac arrest syndrome* [16, 17]. Steroidbehandling givet under HLR har i tre mindre, prospektive studier vist sig at kunne øge ROSC: I et ikke-randomiseret studie behandlede man patienter med hjertestop uden for hospital med enkelt-dosis hydrocortison (Tabel 1) efter ankomst til akutmodtagelsen. Interventionsgruppen havde signifikant øget ROSC (61% vs. 39%; $p = 0,038$), men samme mortalitet. Forskellen var størst, hvis hydrocortison blev indgivet inden for seks min efter ankomst til

TABEL 1

Lægemiddel	Dosering under hjerte-lunge-redning	Foreslåede doseringer af lægemidler.
Esmolol	500 µg/kg bolus efterfulgt af infusion 0-100 µg/kg/min	
Kortikosteroid	40 mg methylprednisolon eller 100 mg hydrocortison	
Metylenblåt	2 mg/kg infusion over 20 min	

TABEL 2

Biologisk alder < 65-70 år	Ekstrakorporal membranøs oxygenering/ extracorporeal cardiopulmonary resuscitation kan overvejes ved følgende faktorer ^a .
Ingen betydende komorbiditet	
Primær rytme, oplagt reversibel årsag til hjertestop	
Tid til etablering af eCPR < 100 min	
EtCO ₂ > 1,3 kPa ved identificering	

eCPR = *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*; EtCO₂ = *end-tidal CO₂*-tryk; et mål for *cardiac output*.

a) Aktuelt etablerede eCPR-beredskaber i Aarhus, Aalborg, Odense og på Rigshospitalet.



TABEL 3

Forslag til behandlingsmål ved hæmodynamisk optimeret hjerte-lunge-redning [1, 23].

EtCO₂ > 2,6 kPa, med ventilationsfrekvens 10-12/min

CPP > 20 mmHg

Diastolisk blodtryk ≥ 25 mmHg

CPP = koronar perfusionstryk: Δ (arterielt diastolisk blodtryk - centralt venetryk); EtCO₂ = end-tidal CO₂-tryk: et mål for *cardiac output*.

akutmodtagelsen (90% vs. 50%, $p = 0,045$) [18]. I to randomiserede studier, hvor en kombination med vasopressin, steroid og adrenalin blev sammenlignet med adrenalin alene, havde interventionsgrupperne øget ROSC (81% vs. 52%; $p = 0,003$ og 84% vs. 66%; $p = 0,005$) og overlevelse til udskrivelse (19% vs. 4%; $p = 0,02$ og 14% vs. 5%; $p = 0,02$) end kontrolgruppen [19, 20]. Til sammenligning har studier, hvor man har sammenlignet vasopressin med adrenalin, ikke vist en fordel for vasopressin [1, 2].

METYLENBLÅT

Metylenblåt (MB)'s primære anvendelsesområde er som antidot ved methæmoglobinæmi, men MB har også været anvendt som supplement til andre vasoaktive medikamina i forbindelse vasoplegisk syndrom, der kan ses ved svært septisk shock eller efter hjertekirurgi med ekstrakorporeal cirkulation [16, 21].

En metaanalyse af fem randomiserede studier med 174 patienter viste, at MB i gennemsnit øgede middelarterieblodtrykket med 6,9 mmHg (95% konfidensinterval: 1,7-12; $p = 0,01$) og den systemiske vaskulære modstand hos patienter med vasoplegisk syndrom uden samtidig at øge mortaliteten [21]. MB har været foreslået brugt som supplement til andre vasoaktive medikamina i forbindelse med hjertestop med det formål at øge det systemiske blodtryk og dermed også den koronare perfusion [21].

HÆMODYNAMISK MÅLRETTET

HJERTE-LUNGE-REDNING

EtCO₂ er et indirekte et mål for *cardiac output*. I forbindelse med hjertestop er vedvarende højere (> 2,6 kPa) værdier indikator for sufficient HLR, og abrupte stigninger kan være tegn på ROSC, mens EtCO₂-målinger under 1,3 kPa er forbundet med unkladelse af genoplivning [1, 22]. Koronar perfusionstryk (CPP) udgøres af gradienten mellem højre atriums diastoliske tryk og det diastoliske tryk ved aortaroden, hvilket svarer til relaxationsfasen ved brystkompression. I praksis beregnes CPP som forskellen mellem det centrale venetryk (CVP) og det arterielle diastoliske tryk (dBT) ($CPP = dBT - CVP$). American Heart Association og ERC anbefaler,

at HLR målrettes mod et $CPP \geq 20$ mmHg og $dBT > 25$ mmHg (Tabel 3) vha. optimerede brystkompressioner (dybde og frekvens) og vasopressorer, hvilket kræver anlæggelse af arteriekanyler og evt. centralt venekateter [1, 23]. Flere dyrestudier har vist, at hæmodynamisk målrettet aHLR mod højere CPP er associeret til større sandsynlighed for ROSC samt højere cerebralt perfusionstryk og ilttension i hjernevævet [24-26]. Et observationelt studie har vist en positiv korrelation mellem højere CPP og ROSC ($CPP 8,4 \pm 10,0$ mmHg vs. $25,6 \pm 7,7$ mmHg) [27].

KLINISK SAMMENHÆNG

Avanceret behandling af hjertestop skal følge gældende evidensbaserede retningslinjer [1]. Der vil dog være situationer, hvor der ikke opnås ROSC præhospitalt, og hvor der samtidig ikke er indikation for at indstille behandlingen. Disse patienter kan, efter en individuel vurdering, indbringes til et højtspecialiseret hospital (hjertestopcenter), hvor man har erfaring, ressourcer og et struktureret respons til behandling af denne patientkategori, og visitationen bliver koordineret med den præhospitale indsats [28, 29].

I ovenstående har vi summarisk præsenteret behandlingsalternativer og forslag til avanceret hæmodynamisk monitorering, der kan overvejes som supplement, når hjertestopsalgoritmen er udtømt. Det er vigtigt at understrege, at ingen af de skitserede behandlinger er understøttet af solid videnskabelig evidens, og at de ikke indgår i gældende retningslinjer. Dette skal tages i betragtning ved vurdering af indikation. Behandling bør protokolleres og ikke være et tilfældigt valg hos den enkelte læge. Hos patienter, der har refraktært hjertestop trods stødbar rytme, bør eCPR overvejes tidligt i forløbet. Sideløbende kan DSD og esmololbehandling overvejes. Akut foretaget koronararteriografi (KAG) med henblik på primær PCI under igangværende mHLR kan overvejes, hvis der ikke findes indikation for eCPR.

Patienter med ikke-stødbare rytmer visiteres til akutmodtagelse. Evidensen for uselekeret akut KAG er lav, og a priori-sandsynlighed for at hjertestop ikke har årsag i koronarokklusion er større. Ved ankomsten bør udredningen fokuseres på identifikation af reversible årsager hos patienter, der har rimelig chance for en meningsfuld overlevelse [29, 30]. Den akutte udredning består ofte af en fokuseret anamnese kombineret med ekkokardiografi, blodgasanalyse og CT af cerebrum. Ekkokardiografisk påvisning af mekanisk aktivitet eller reversible årsager er forbundet med øget overlevelse, mens et stillestående myokardie er forbundet med en dårlig prognose [1]. Sideløbende påbegyndes avanceret luftvejshåndtering og hæmodynamisk monitorering i prioriteret rækkefølge med intubation, anlæggelse af arteriekanyler og evt. CVK mhp. hæmodynamisk opti-

mering af CPP med HLR, og vasoaktiv medicinering kan eventuelt suppleres med MB og kortikosteroid. Evidensen for en gavnlig effekt af disse lægemidler er imidlertid svag.

SUMMARY

Søren Steemann Rudolph, Dan Lou Isbye, Peter Pfeiffer & Jesper Kjærgaard:

Advanced life support for cardiac arrest beyond the algorithm

Ugeskr Læger 2018;180:V05170386

In an advanced emergency medical service all parts of the advanced life support (ALS) algorithm can be provided. This evidence-based algorithm outlines resuscitative efforts for the first 10-15 minutes after cardiac arrest, whereafter the algorithm repeats itself. Restoration of spontaneous circulation fails in most cases, but in some circumstances the patient may benefit from additional interventional approaches, in which case transport to hospital with ongoing cardiopulmonary resuscitation is indicated. This paper has summarized treatments outside the ALS algorithm, which may be beneficial, but are not supported by firm scientific evidence.

KORRESPONDANCE: Søren Steemann Rudolph.

E-mail: Rudolph@dadlnet.dk

ANTAGET: 5. oktober 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. januar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Jens Flensted Lassen, Dansk Råd for Genoplivning, takkes for gennemlæsning og kommentar.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig referenceliste kan fås fra forfatterne.

LITTERATUR

- Soar J, Nolan JP, Böttiger BW et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:100-47.
- Søholm H, Hassager C, Lippert F et al. Factors associated with successful resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest and temporal trends in survival and comorbidity. *Ann Emerg Med* 2015;65:523-31.
- Soar J, Callaway CW, Aibiki M et al. 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2015; 95:e71-e120.
- Leacock BW. Double simultaneous defibrillators for refractory ventricular fibrillation. *J Emerg Med* 2014;46:472-4.
- Hoch DH, Batsford WP, Greenberg SM et al. Double sequential external shocks for refractory ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 1141-5.
- Cabañas JG, Myers JB, Williams JG et al. Double sequential external defibrillation in out-of-hospital refractory ventricular fibrillation: a report of ten cases. *Prehosp Emerg Care* 2015;19:126-30.
- de Oliveira FC, Feitosa-Filho GS, Ritt LEF. Use of beta-blockers for the treatment of cardiac arrest due to ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia: a systematic review. *Resuscitation* 2012; 83:674-83.
- Jingjun L, Yan Z, Weijie et al. Effect and mechanism of esmolol given during cardiopulmonary resuscitation in a porcine ventricular fibrillation model. *Resuscitation* 2009;80:1052-9.
- Driver BE, Debatty G, Plummer DW et al. Use of esmolol after failure of standard cardiopulmonary resuscitation to treat patients with refractory ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2014;85:1337-41.
- Lee YH, Lee KJ, Min YH et al. Refractory ventricular fibrillation treated with esmolol. *Resuscitation* 2016;107:150-5.
- Larsen AI, Hjørnevik AS, Ellingsen CL et al. Cardiac arrest with continuous mechanical chest compression during percutaneous coronary intervention. *Resuscitation* 2007;75:454-9.
- Wagner H, van der Pals J, Olsson HR et al. Mechanical chest compression devices can save lives in the cath lab. *Resuscitation* 2017;77: S12.
- Johnson NJ, Acker M, Hsu CH et al. Extracorporeal life support as rescue strategy for out-of-hospital and emergency department cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1527-32.
- Fjølner J, Greisen J, Jørgensen MRS et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest in a Danish health region. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:176-85.
- Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD et al. Extracorporeal resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in adults: a systematic review of international practices and outcomes. *Resuscitation* 2017;101:12-20.
- Papastilianou A, Mentzelopoulos S. Current pharmacological advances in the treatment of cardiac arrest. *Emerg Med Int* 2012;2012:1-9.
- Donnino MW, Andersen LW, Berg KM et al. Corticosteroid therapy in refractory shock following cardiac arrest: a randomized, double-blind, placebo-controlled, trial. *Crit Care* 2016;20:82.
- Tsai M-S, Huang C-H, Chang W-T et al. The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study. *Am J Emerg Med* 2007;25:318-25.
- Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2009;169:15.
- Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:270-9.
- Pasin L, Umbrello M, Greco T et al. Methylene blue as a vasopressor: a meta-analysis of randomised trials. *Crit Care Resusc* 2013;15:42-8.
- Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;337:301-6.
- Meaney PA, Bobrow BJ, Mancini ME et al. Cardiopulmonary resuscitation quality: [corrected] improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:417-35.
- Friess SH, Sutton RM, French B et al. Hemodynamic directed CPR improves cerebral perfusion pressure and brain tissue oxygenation. *Resuscitation* 2014;85:1298-303.
- Friess SH, Sutton RM, Bhalala U et al. Hemodynamic directed cardiopulmonary resuscitation improves short-term survival from ventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med* 2013;41:2698-704.
- Sutton RM, Friess SH, Bhalala U et al. Hemodynamic directed CPR improves short-term survival from asphyxia-associated cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:696-701.
- Paradis NA. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990; 263:1106.
- Nichol G, Aufderheide TP, Eigel B et al. Regional systems of care for out-of-hospital cardiac arrest: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:709-29.
- Kjærgaard J, Terkelsen CJ, Aarøe J et al. Dansk Cardiologisk Selskabs Arbejdsgruppe for Akut Kardiologi. Håndtering af Patienter med Hjertestop Udenfor Hospital. DCS holdningspapir, maj 2013. www.cardio.dk (22. okt 2017).
- Bossaert LL, Perkins GD, Askitopoulou H et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation* 2015;95:302-11.