

Hastane Dışı Kardiyak Arrest Sonrası 33°C veya 36°C Hedefli Sıcaklık Yönetimini Takiben Hastalarda Nörolojik Fonksiyon ve Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi: Randomize Klinik Çalışma

Neurologic Function and Health-Related Quality of Life in Patients Following Targeted Temperature Management at 33°C vs 36°C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial

Çevirmen: Dr. Murat Emre Tokur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Yan Dal Eğitimi Araştırma Görevlisi, İzmir, Türkiye

Cronberg T, Lilja G, Horn J, et al. Neurologic Function and Health-Related Quality of Life in Patients Following Targeted Temperature Management at 33°C vs 36°C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2015;72:634-41.

Giriş

Beyn hasarı hastane dışı kardiyak arrest (KA) sonrası yoğun bakım tedavisi görmekte olan hastalarda primer ölüm nedeni olmakla birlikte nörolojik fonksiyonları etkileyerek sağ kalanlarda da yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir (1, 2). Serebral performans kategorisi (SPK) ve modifiye Rankin ölçeği (mRÖ) gibi ölçümler uzun dönemde sağ kalanlar üzerinde nörolojik hasarın az ya da hiç olmadığını gösterse de daha detaylı nörofizyolojik araştırmalar azalan bir hayat kalitesi ve artmış bir bakım ihtiyacını ortaya koymaktadır (3-5).

Hedefli Sıcaklık Yönetimi (HSY), nörolojik fonksiyonlarda ve hayatta kalma oranında artış raporlanması üzerine nöroprotektif bir tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu bilgiler ışığında makalede, hastane dışı KA sonrası tedavi görmekte olan hastalarda 2 sıcaklık hedefi nörolojik sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır (33°C ve 36°C grupları).

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma çok merkezli, uluslararası, değerlendirci maskeli, paralel grup randomizasyonu şeklinde olup Avrupa ve Avustralya'da toplamda 36 yoğun bakımda gerçekleştirilmiştir. 11 Kasım 2010 ile 10 Ocak 2013 tarihleri arasında; kardiyak nedenlere bağlı olduğu varsayılan hastane dışı KA sonrası spontan dolaşımı geri dönen ve hastaneye kabul edilen, erişkin yaş grubu (18 yaşından büyük), bilinci kapalı (Glaskow koma skoru < 8) 950 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri olarak;

spontan dolaşımın geri dönme süresinin 240 dakikadan fazla olması, ilk ritmin asistoli olması durumunda tanık olunmaması, şüphelenilen ya da bilinen akut intrakraniyel hemoraji yada inme ve 30°C'den daha az vücut sıcaklığı kabul edilerek 11 hasta çalışma dışı bırakılmış ve 939 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterler ışığında uygun hastalar 1:1 olarak 33°C ya da 36°C'lik HSY gruplarına randomize edilmiştir. Çalışma hastalarının tedavisinden sorumlu sağlık çalışanları, vücut sıcaklığının gizlenmesi ile ilgili doğal problemler nedeniyle maskelenmemiştir. Ancak nörolojik prognostikasyon ve sonuçların değerlendirilmesinde görevli doktorlar maskelenmiştir. Hastaneden taburculuk sonrası hayatta olan hastalar ve yakınları KA'ın 6 ay sonrasında yapılandırılmış bir takip değerlendirilmesi için davet edilmişlerdir. Gelemeyen hasta ve yakınları için kaldıkları yerlere gidilerek ya da telefon ile bağlantıya geçilmiştir. Merkezi bir koordinatör atanarak hastaların takipleri ve iletişim durumları sürekli olarak takip edilmiştir. Sonuçlar 4 ana perspektifte değerlendirilmiştir: Klinisyen tarafından raporlanan ölçümler, performans ölçümleri, gözlemci tarafından raporlanan ölçümler ve hasta tarafından raporlanan sonuç ölçümleri. Klinisyen tarafından raporlanan ölçümler için SPK ve mRÖ ölçekleri kullanılmıştır. Bilişsel fonksiyon performans ölçümleri için Mini-Mental Durum Değerlendirilmesi (MMDD) telefon aracılığı ile değerlendirmede MMDD- Yetişkin Hayat tarzı ve Fonksiyonları Görüşmesi (YHFG) kullanılmıştır. Bilişsel fonksiyonların gözlemci tarafından raporlanan ölçümleri için Yaşlı hastalarda Bilişsel Düşüş Anketi (YBDA) kullanılmıştır. Hastaların günlük fonksiyon ve mental durum düzeyleri İki Basit Soru (IBS) aracılığı ile,

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Murat Emre Tokur, e.posta: Met531977@hotmail.com

DOI: 10.5152/dcbbyd.2015.07

©Telif Hakkı 2015 Türk Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği - Makale metnine www.dcyogunbakim.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2015 by Turkish Society of Medical and Surgical Intensive Care Medicine - Available online at www.dcyogunbakim.org

sağlık ilişkili hayat kalitesi ise Medikal Sonuçlar Çalışması 36-maddelik sağlık anketi kısa formu, versiyon 2 ile değerlendirilmiştir. MMDD skorları genel bilişsel fonksiyon açısından 1 ile 30 arasında değerlendirilip yüksek puan daha iyi olarak yorumlanmıştır. MMDD- YHFG telefon görüşmesi için uyarlanmış ve maksimum skoru 22 olarak belirlenmiştir. YHFG ölçekleri 26-130 arasında olup; düşük skorlar daha iyi fonksiyonu belirtirken skor 78'e eşit olduğunda değişiklik olmadığı anlamına gelmektedir. Bu çalışmada YHFG; hastanın mevcut durumu ile KA öncesinin karşılaştırılması şeklinde uyarlanmıştır. IBS 'de 1. soru olan 'Son 2 hafta içinde günlük aktiviteleriniz için herhangi birinden yardım aldınız mı?' sorusuna cevap olarak 'evet' alındı ise 'Kalp durmasını takiben gelişen bu durum yeni mi?' sorusu yöneltilmiştir. Bu ek soruya cevap 'hayır' ise hastalar 1. soruya 'hayır' diyen diğer hastalar ile gruplanmıştır. İkinci olaraksa 'Kalp krizinden sonra mental açıdan kendinizi tamamen iyileşmiş hissediyor musunuz?' sorusu sorulmuştur.

Bütün hastaları kapsayan analizlerde hayatta kalamayan hastalar için performans ve gözlemci tarafından raporlanan skorlar olarak en kötü değerler MMDD skoru 0, YHFG skoru da 130 olarak atanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan 939 hastanın 473'ü 33°C grubuna, 466'sı 36°C grubuna dahil edilmiştir. Takip sırasında 33°C grubunda 245 hasta, 36°C grubunda 246 hasta yaşamını devam ettirmiş ve bunların 33°C grubunda 229'u (%93,5), 36°C grubunda 226'sı (%91,9) çalışmaya katılmıştır.

Hastaların %90,3'ü evlerine dönebilmişler ancak tam ya da yarı zamanlı mesai oranları her iki grupta benzer olarak arrest öncesi %50,8'den KA'den 6 ay sonrası %31,6'lara düşüş göstermiştir.

KA'den takibe kadar geçen medyan süre 186 gün (IQA, 179-200 gün) olarak belirtilmiştir. Takipler yüz yüze olarak (%92,1) ve telefon aracılığı ile (%7,9) oranında gerçekleştirilmiştir. IBS % 92,3 oranında tamamlanmıştır. YBDA, MMDD ve MMDD- YHFG sırasıyla %88,6, %86,2 ve %6,1 oranında tamamlanmıştır.

Her iki grup arasında nörolojik değerlendirmeyi etkileyebilecek nörolojik hastalık, prearrest dönem hafıza problemleri, disleksi, duyma görme ve konuşma problemleri arasında fark bulunmamıştır.

Hayatta kalmayanları kapsayan bütün hastalarda 33°C grubunda medyan MMDD skoru 14 (IQA 0-28) ve 36°C grubunda 17 (IQA 0-29), (p= 0,77)'dir. Sağkalanlar arasında medyan MMDD skoru referans aralığı içinde olup 33 ve 36°C grupları arasında benzer olarak belirtilmiştir.

Hayatta kalmayanları da kapsayan her iki hasta gruplarında YBDA medyan skoru 115 (IQA 79-130) ve 115 (IQA 80-130) (p = 0,57) olarak bulunmuştur. Sağ kalanlara bakıldığında, 33 °C grubunda minör bir düşüş aralığında olarak YBDA medyan skoru 79,5 (IQA 78,0-85,9), 36 ° C grubunda 80,7 (IQA 78,0-86,9) (p= 0,04) 'dir. YBDA skorunun kategorik analizi gruplar arasında farklılık ortaya çıkarmamıştır (p= 0,32).

Hastalara İBS' dan ilk soru yöneltilerek günlük yaşam faaliyetlerinde dışarıdan yardım ihtiyacı sorgulandığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0,71). İkinci soru yöneltildiğinde de her iki grupta da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (p=0,32).

Tartışma

Hedefli sıcaklık yönetimi çalışmasında hasta performansı üzerinde, gözlemci ve hasta tarafından raporlanan sonuçlarda ve bu çalışmanın uzun dönem takibinde 33° C ve 36 ° C grupları arasında fark bulunmamıştır. MMDD ve YBDA ile ölçülen bilişsel fonksiyonlar benzer çıkmış aynı zamanda kendilerini mental olarak tam düzelmiş olarak kabul edip, günlük aktivitelerde yardım ihtiyacı bulunanların oranı benzer olarak belirtilmiştir.

Birçok sağ kalan hasta günlük aktivitelerinde bağımsız olduklarını belirtse de üçte biri KA sonrası tam bir mental düzelme olmadığını belirtmiştir. Aynı zamanda MMDD'nin hafif bilişsel bozukluğun saptanmasında düşük bir sensitivitesi olduğu çalışmanın sonuçları ile de desteklenmiştir.

Sonuç

Her iki grupta da yaşam kalitesinin iyi ve benzer olduğu belirtilmiştir. Bilişsel fonksiyonlar her iki grupta da benzer olarak saptanmış; ancak birçok hastanın ve gözlemcinin raporladığı bozukluğun, standart sonuç ölçekleri (SPK ve MRÖ) ile atlanmakta olup; ince bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi için daha detaylı ölçekler ve nörofizyolojik araştırmalara ihtiyaç duyulmakta olduğu belirtilmiştir.

Bro-Jeppesen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da, post kardiyak arrest sendromunda inflamatuvar cevapların baskılanmasında 33°C ve 36°C grupları arasında bir farka rastlanmamıştır (1). Yine 1034 hastayı kapsayan 3 kohort çalışmasında da 32-34°C hedeflenen grup ile sıcaklık yönetimi yapılmayan grup karşılaştırılmış ve nörolojik sonuçlarda bir farka rastlanmamıştır (2, 3).

Ancak, 33°C'de hedefli sıcaklık yönetimi yapılan olgularda 36°C grubuna göre kalp hızı azalması, artan laktat düzeyleri, artan vazopressör destek ihtiyacı ve daha yüksek bir genişletilmiş kardiyovasküler SOFA skoru saptandığı bildirilmektedir (4, 5). Bu durum ve kritik olan arrest sonrası bakım sürecinde 36°C'ye yaklaşan vücut sıcaklığının herhangi bir dezavantaja neden olmadığı göz önünde bulundurularak, Uluslararası İleri Yaşam Desteği Görev Grubu Resusitasyon Bağlantı Komitesi önerileri doğrultusunda Avrupa Resusitasyon Derneği (ERC) 2015 Kardiyopulmoner Resusitasyon Kılavuzunda değişiklik yapılmıştır (6):

ERC 2010 kılavuzunda terapötik hipotermi ve 32-34°C'nin hedeflenmesi önerilmişken; 2015 kılavuzunda bu hedef 36°C'ye yaklaştırılmıştır. ERC 2015 kılavuzunda, arrest sonrası dönemde 32°C ve 36°C arasında sabit bir sıcaklık değerinin hedeflenmesi öneri düzeyi yüksek, kanıt düzeyi orta derecede bir uygulama olarak belirtilmiştir. Ayrıca ERC 2015 kılavuzunda artık 'terapötik hipotermi' yerine 'hedefli sıcaklık yönetimi' teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Hastaların değerlendirilmesi için daha detaylı ölçeklerin oluşturulması sonrasında gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi ile kanıt düzeyi daha yüksek öneriler geliştirilebilecektir.

Kaynaklar

1. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. The inflammatory response after out-of-hospital cardiac arrest is not modified by targeted temperature management at 33 degrees C or 36 degrees C. *Resuscitation* 2014;85:1480-7. [CrossRef]
2. 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. [CrossRef]
3. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiaainen M, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med* 2013;39:826-37. [CrossRef]
4. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C versus 36degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target-temperature management trial. *Crit Care Med* 2015;43:318-27. [CrossRef]
5. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, et al. The association of targeted temperature management at 33 and 36 degrees C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1210-9. [CrossRef]
6. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202-22. [CrossRef]