Med Klin Intensivmed Notfmed 2020 · 115:348–350
<https://doi.org/10.1007/s00063-019-00646-2>
Online publiziert: 15. Januar 2020
© Der/die Autor(en) 2019

Marlene Fischer^{1,2} · Stefan Kluge¹

¹ Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Redaktion

S. Kluge, Hamburg

Gezieltes Temperaturmanagement nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus

Originalpublikation

Lascarrou et al (2019) Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. N Engl J Med. NEJMoa1906661 [Epub ahead of print]

Hintergrund. Die aktuellen Leitlinien empfehlen ein gezieltes Temperaturmanagement (TTM) für mindestens 24 h mit einer Zieltemperatur zwischen 32,0 und 36,0 °C für alle Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand, die nach Wiedereinsetzen des Spontankreislaufs das Bewusstsein innerhalb kurzer Zeit nicht wiedererlangen. Dies gilt unabhängig von Ätiologie und initialem Rhythmus, obwohl bisher keine ausreichende Evidenz zur Beurteilung der Effekte von TTM nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus (Asystolie und pulslose elektrische Aktivität) auf das Outcome vorliegt.

Methoden. Mit dem Ziel, das neurologische Outcome nach erfolgreicher Reanimation bei Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus zwischen 2 TTM-Regimes zu vergleichen, wurde auf 25 französischen Intensivstationen eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt: 1) moderate Hypothermie von 33 °C für 24 h mit anschließender Wiedererwärmung nach einer vordefinierten Rate von 0,25–0,5 °C/h und 2) Normothermie von 36,5–37,5 °C für 48 h. Dafür wurden erwachsene Patienten nach erfolgreicher Reanimation

mit Koma (Glasgow Coma Skala ≤ 8) nach prä- oder innerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus eingeschlossen. Patienten mit einer No-flow-Zeit >10 min, Low-flow-Zeit >60 min, ausgeprägter hämodynamischer Instabilität sowie >300 min zwischen Herz-Kreislauf-Stillstand und Screening wurden von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

Als primärer Endpunkt wurde das Überleben mit einem guten funktionellen Outcome (Cerebral Performance Category 1–2 = keine, geringe oder moderate Beeinträchtigung) nach 90 Tagen definiert.

Ergebnisse. Daten von 581 Patienten konnten analysiert werden. Etwas mehr als ein Viertel (27,4 %) der Studienteilnehmer wiesen einen innerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand auf; bei zwei Drittel war eine nichtkardiale Ursache festzustellen. Nach 90 Tagen zeigte sich bei 10,2 % ($n=29$ von 284) der Hypothermiegruppe und bei 5,7 % ($n=17$ von 297) der Normothermiegruppe ein gutes funktionelles Outcome ($p=0,04$; **Abb. 1**). Hinsichtlich des sekundären Endpunkts Mortalität nach 90 Tagen war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisbar (Hypothermie: 81,3 % vs. Normothermie: 83,2 %). Die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht signifikant zwischen der Hypothermie- und der Normothermiegruppe.

Fazit der Autoren. Gezieltes Temperaturmanagement mit 33 °C verbessert das funktionelle Outcome nach 90 Tagen im Vergleich zur Normothermie bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus sowohl nach prä- als auch innerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand, ohne zu einer höheren Rate an Komplikationen zu führen.

Kommentar zur Studie

Das TTM stellt die bisher einzige, nachgewiesene neuroprotektive Maßnahme zur Verbesserung des funktionellen Outcomes bei komatösen Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand dar. Zahlreiche tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass Hyperthermie und Fieber eine sekundäre Hirnschädigung nach Herz-Kreislauf-Stillstand aggravieren können [2]. Im Gegensatz zum Herz-Kreislauf-Stillstand mit defibrillierbarem Rhythmus wird der Einsatz von TTM nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus aufgrund der unzureichenden Studienlage kontrovers diskutiert. Unabhängig von der Ätiologie des Herz-Kreislauf-Stillstands sind die dem neuroprotektiven Erklärungsansatz zugrunde liegenden pathophysiologischen Konzepte, die auf Mechanismen wie reduziertem metabolischem Bedarf, geringerer Inflamationsreaktion, verminderter Freisetzung von Zytokinen und Sauerstoffradikalen oder geringerer Apoptose beruhen, auch auf Patienten

Abb. 1 ◀ Nach 90 Tagen wiesen 10,2 % der Patienten in der Hypothermiegruppe (33 °C) und 5,7 % der Patienten der Normothermiegruppe (36,5–37,5 °C) ein gutes funktionelles Outcome (Cerebral Performance Category 1–2) auf. (Modifiziert nach [1])

mit Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus übertragbar [2]. Deshalb empfehlen aktuelle Leitlinien eine Temperaturkontrolle in einem Zielbereich zwischen 32,0 und 36,0 °C und die konsequente Vermeidung von Hyperthermie [3].

Der Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus geht im Vergleich zum Herz-Kreislauf-Stillstand mit defibrillierbarem Rhythmus mit ungünstigerem Outcome, sowohl hinsichtlich Mortalität als auch funktionell-neurologischem Outcome, einher [4]. Mit der HYPERION-Studie wurde nun die erste größere randomisierte Multicenterstudie, die ausschließlich Patienten mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus und sowohl prä- als auch innerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand berücksichtigte, veröffentlicht. Im Vergleich zu den bisherigen randomisierten Studien, die überwiegend Patienten mit primär kardialer Genese und klarem Interventionsziel untersuchten, wurde hier ein heterogenes Patientenkollektiv eingeschlossen. Somit wurde in der HYPERION-Studie genau die Patientenpopulation untersucht, die *per se* ein ungünstigeres Outcome aufweist und die unter Umständen am meisten von neuroprotektiven Maßnahmen profitiert.

Bisherige randomisierte Studien, die den Einfluss von TTM auf das neurologische Outcome nach Herz-Kreislauf-

Stillstand untersuchten, schlossen ausschließlich Patienten mit defibrillierbarem Rhythmus ein oder waren für eine Beurteilung eines Herz-Kreislauf-Stillstands mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus nicht gewertet [5–7]. Die Autoren der 2013 publizierte TTM-Studie konnten in einer Subgruppenanalyse von 178 Patienten keinen Vorteil von 33 °C gegenüber 36 °C nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus zeigen [8]. Zwei nordamerikanische Registerstudien analysierten Daten von insgesamt 1951 Patienten mit prä- oder innerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus [9, 10]. Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil für eine Hypothermiebehandlung mit 32–34 °C im Vergleich zu konventionellem Temperaturmanagement sowohl hinsichtlich des neurologischen Outcomes als auch der Mortalität. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns sowie nicht berücksichtigter klinisch relevanter Confounder bestehen jedoch bei beiden Arbeiten methodologische Bedenken.

Kritikpunkte an der HYPERION-Studie beinhalten das sehr knapp signifikante Ergebnis zugunsten der moderaten Hypothermie. Bei nur einem unterschiedlichen Outcome in der Hypothermie- oder der Normothermiegruppe wäre der primäre Endpunkt nicht erreicht worden. Jedoch wurde die „number nee-

ded to treat“, um durch die Anwendung moderater Hypothermie einen Patienten mit günstigem Outcome zu erhalten, mit 22 berechnet. In Anbetracht des geringen Anteils an Patienten mit günstigem Outcome nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus spricht diese Zahl für die Wirksamkeit der Intervention.

Um eine Reboundhyperthermie zu vermeiden, wurde das TTM in der Hypothermiegruppe länger fortgeführt als in der Normothermiegruppe (Hypothermie: bis zu 64 h, Normothermie: 48 h), was möglicherweise das Outcome in der Normothermiegruppe ungünstig beeinflusst haben könnte.

Der Anteil der Laienreanimationen in der HYPERION-Studie war mit 70 % relativ hoch. In Deutschland konnte die Laienreanimationsquote durch umfassende Ausbildungsmaßnahmen und Aufklärungskampagnen in den letzten Jahren auf 39 % angehoben werden. Nichtsdestotrotz könnte die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland aufgrund unterschiedlicher Laienreanimationsquoten eingeschränkt sein.

Es bleibt abzuwarten, wie die Ergebnisse der HYPERION-Studie die zukünftigen Leitlinien 2020 beeinflussen werden und ob der Zielbereich für TTM erneut angepasst werden wird. Dies wird nicht zuletzt von den Resultaten der TTM2-Studie abhängen, die ein TTM von 33 °C mit Fieberbehandlung $\geq 37,8$ °C vergleicht und deren Abschluss 2020 erwartet wird [11].

Fazit für die Praxis

- Erstmals konnte in einer größeren randomisierten Studie gezeigt werden, dass die Anwendung von einem gezielten Temperaturmanagement mit 33 °C verglichen mit Normothermie nach prä- und innerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus zu einer Verbesserung des neurologischen Outcomes führt.
- Die Bedeutung eines konsequenten aktiven Temperaturmanagements nach erfolgreicher Reanimation wurde durch die HYPERION-Studie erneut hervorgehoben und sollte

unabhängig von initialem Rhythmus und Ätiologie des Herz-Kreislauf-Stillstands umgesetzt werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Marlene Fischer

Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland
mar.fischer@uke.de

Interessenkonflikt. M. Fischer erhielt Forschungsunterstützung und Vortragshonorar von ZOLL Medical Deutschland GmbH. S. Kluge erhielt Reisekostenerstattung und Vortragshonorare von BARD und ZOLL Medical Deutschland GmbH.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Lascarrou J-B, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P et al (2019) Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906661>
2. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE (2017) Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a “two-hit” model. *Crit Care* 21(1):90–10
3. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD et al (2015) 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* 95:202–222
4. Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, Jost D, Dumas F, Deye N et al (2014) Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). *Intensive Care Med* 40(6):846–854
5. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac

arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346(8):557–563

6. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346(8):549–556
7. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C et al (2013) Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369(23):2197–2206
8. Frydland M, Kjaergaard J, Erlinge D, Wanscher M, Nielsen N, Pellis T et al (2015) Target temperature management of 33 °C and 36 °C in patients with out-of-hospital cardiac arrest with initial non-shockable rhythm—a TTM sub-study. *Resuscitation* 89:142–148
9. Perman SM, Grossestreuer AV, Wiebe DJ, Carr BG, Abella BS, Galeski DF (2015) The utility of therapeutic hypothermia for post-cardiac arrest syndrome patients with an initial nonshockable rhythm. *Circulation* 132(22):2146–2151
10. Sung G, Bosson N, Kaji AH, Eckstein M, Shavelle D, French WJ et al (2016) Therapeutic hypothermia after resuscitation from a non-shockable rhythm improves outcomes in a regionalized system of cardiac arrest care. *Neurocrit Care* 24(1):90–96
11. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Bøhlháve J, Callaway C et al (2019) Targeted hypothermia versus targeted normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): A randomized clinical trial-Rationale and design. *Am Heart J* 217:23–31

Lesetipp

Interventionelle Pneumologie / Bronchologie

Die interventionelle Pneumologie gehört zu den Teilgebieten der Lungenheilkunde, die in den letzten Jahren zu bedeutenden Änderungen der klinischen

Abläufe geführt hat. Deren therapeutisches Ziel ist in aller Regel die Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität und Verminderung von Symptomen.

Die Beiträge des Leitthemas in *Der Pneumologe* 01/2020 bieten Ihnen die Gelegenheit, sich über verschiedene Aspekte der innovativen Teilgebiete der interventionellen Pneumologie zu informieren. Sie erhalten einen aktuellen Überblick über verschiedene Methoden der interventionellen Pneumologie und deren wesentliche aktuelle Entwicklungen.

- Interventionelle Therapie benigner und maligner Atemwegsstenosen
- Update Endoskopische Emphysemtherapie
- Bronchoskopische Therapie von Asthma und COPD
- Endobronchialer Ultraschall – Bewährtes und Neues
- Der periphere Lungenherd – Moderne Diagnostik und potentielle Therapie

Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med – den maßgeschneiderten Fortbildungsabos von Springer Medizin – haben Sie Zugriff auf alle Inhalte von SpringerMedizin.de. Sie können schnell und komfortabel in den für Sie relevanten Zeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos zu e.Med finden Sie auf springermedizin.de unter „Abos“