

“We keep it cool, the patient gets the best!”

## Temperatuurregulatie en management bij post-reanimatie patiënten in het VieCuri Medisch Centrum in 2017



**M.J.M. Hermans**

*Intensive Care Verpleegkundige/Neural Practitioner i.o.*

**Dr. D.J. Mehagnoul-Schipper**

*Internist-Intensivist, Medisch Manager*

**Drs. I.M. Hartgerink MBA MSc**

*Manager Organisatorische Eenheid Intensive Care*

September 2017, Care Training Group te Ridderkerk

## Samenvatting

**Introductie:** Uit onderzoek blijkt dat milde geïnduceerde hypothermie na reanimatie neuro protectief is en betere neurologische uitkomsten geeft na een periode van globale cerebrale hypoxie-ischemie.<sup>15</sup> Het medisch team van de Intensive Care (IC) in VieCuri Medisch Centrum heeft in 2016 besloten om het protocol 'Koelen na reanimatie' aan te passen, waarbij tijdens de eerste 24 uur een streef temperatuur van 36°C wordt aangehouden met een absoluut maximum van 37°C. Door na te gaan of dit protocol adequaat en éénduidig wordt uitgevoerd kunnen er aanbevelingen t.a.v. procesoptimalisatie gedaan worden zodat hyperthermie (temperatuur >37°C) voorkomen wordt.

**Methode:** Het onderzoek betreft een prospectieve observationele cohortstudie. Er werd gekeken welke acties ondernomen zijn tot de handhaving van de streef temperatuur, en wat de efficiëntie en respons van de ingezette acties is. Een temperatuurstijging van meer dan 0,3°C boven een lichaamstemperatuur van 36°C binnen 3 uur werd aangehouden als tijdstip waarbij er actie ondernomen had moeten worden. Op deze manier is er namelijk duidelijk een stijgende trend te zien.

**Resultaat:** Er is gebleken dat de verpleegkundige interventies met betrekking tot koelen niet tijdig worden ingezet wanneer een stijgende trend in lichaamstemperatuur zichtbaar werd. Daarnaast worden de verpleegkundige interventies niet eenduidig toegepast. Acties die uitgevoerd moeten worden bij onvoldoende sedatie, rillen en epileptische activiteit worden tijdig en volgens protocol uitgevoerd. APACHE IV-score ( $p=0,037$ ) en de leeftijd ( $p=0,016$ ) zijn factoren die van invloed zijn of de lichaamstemperatuur binnen de streefwaarden blijven.

## Inleiding

VieCuri Medisch Centrum is een algemeen opleidingsziekenhuis met locaties in Venlo en Venray. Het heeft een verzorgingsgebied van ongeveer 280.000 inwoners. De ziekenhuisorganisatie beschikt over 536 bedden. Het is tevens een Percutane Coronaire Interventie (PCI) centrum met veel verwijzingen voor comateuze patiënten na reanimatie. De IC bestaat uit twee Units met elk acht bedden (twaalf invasieve beademingsbedden, drie niet invasieve beademingsbedden en één niet beademingsbed). Er werken zeven Intensivisten, acht ANIOS/AIOS, één Physician Assistant, 55 IC- en zes MC-Verpleegkundigen. Het management bestaat uit één Resultaat Verantwoordelijke Eenheid (RVE) manager en twee Teamleiders. Verdere ondersteuning bestaat uit vier Ventilation Practitioners, één Circulation Practitioner en één Renal Practitioner.

Wanneer iemand gereanimeerd moet worden ontstaat al binnen enkele minuten hersenschade ten gevolge van zuurstofgebrek (hypoxie).<sup>15</sup>

De behandeling die post-reanimatie patiënten ontvangen tijdens de periode na de reanimatie beïnvloedt het algehele beloop en vooral de kwaliteit van het neurologisch herstel.<sup>15</sup> Uit onderzoek blijkt dat milde geïnduceerde hypothermie na reanimatie neuro protectief is en betere neurologische uitkomsten geeft na een periode van globale cerebrale hypoxie-ischemie.<sup>15</sup> Het verlagen van de lichaamstemperatuur onderdrukt veel van de mechanismen die leiden tot celdood. Daarnaast vermindert het de ontstekingsreactie van het post-cardiac arrest syndroom.<sup>15</sup>

Tot 2016 werd er op de IC in VieCuri Medisch Centrum gestreefd naar een lichaamstemperatuur van 32-34°C tijdens de eerste 24 uur bij patiënten na een reanimatieprocedure. Uit een vervolgonderzoek elders is gebleken dat er geen verschil in neurologische uitkomst is wanneer er tijdens de eerste 24 uur na een reanimatie gekoeld wordt tot 32-34°C of 36°C.<sup>13</sup> Het belangrijkste doel van koelen is het voorkomen van hyperthermie (in de context van dit artikel gedefinieerd als >37°C), aangezien uit onderzoek blijkt dat dit schadelijk is voor het brein.<sup>4,6,9,13,16</sup> Koelen met een streef lichaamstemperatuur van 36°C t.o.v. 32-34°C brengt een aantal voordelen met zich mee. Er zijn minder sedativa en spierrelaxantia nodig en de opwarmtijd is over het algemeen korter.<sup>5</sup> Daarnaast worden deze patiënten gesedeerd door middel van Sevofluraan. Sevofluraan is een gehalogeneerde koolwaterstofverbinding die als dampvormig anestheticum werkt.<sup>12</sup> Het heeft een zeer korte halfwaardetijd waardoor patiënten mogelijk sneller kunnen ontwaken en daardoor de neurologische status sneller beoordeeld kan worden. Het heeft een anti-epileptisch en bronchodilaterend effect. Daarnaast is het snel kunnen ontwaken minder belastend voor patiënt, familie en kan hiermee de opnameduur op de IC verminderd worden. Hierdoor kunnen zorgkosten gereduceerd worden. VieCuri Medisch Centrum is één van de weinige centra die deze vorm van sedatie gebruikt.

### **Probleemstelling**

Het medisch team van de IC in VieCuri Medisch Centrum heeft in 2016 besloten om het protocol 'Koelen na reanimatie' (bijlage 1) aan te passen, waarbij tijdens de eerste 24 uur een streef temperatuur van 36°C wordt aangehouden met een absoluut maximum van 37°C. Verpleegkundigen ervaren in de praktijk dat de streef temperatuur van 36°C tijdens de eerste 24 uur na opname niet altijd wordt bereikt. Tevens ervaren zij dat het protocol niet goed geïntroduceerd is. Ze ervaren dat het protocol niet specifiek genoeg is, waardoor de uit te voeren acties niet eenduidig uitgevoerd kunnen worden. Dit proces kan meer aangescherpt worden waardoor er meer uniformiteit ontstaat. Daarnaast kan de streef lichaamstemperatuur beter gehandhaafd worden. Om tot een procesverbetering te komen moet er eerst onderzoek gedaan worden naar de oorzaak van het probleem.

## **Doelstelling**

Vóór oktober 2017 worden er aanbevelingen t.a.v. procesoptimalisatie gedaan, die ervoor zorgen dat er op de juiste wijze gehandeld wordt om hyperthermie ( $>37^{\circ}\text{C}$ ) bij post-reanimatie patiënten te voorkomen.

## **Hoofdvraag:**

Worden bij post-reanimatie patiënten in VieCuri Medisch Centrum op de Intensive Care, volgens protocol 'Koelen na reanimatie' de juiste en tijdige acties uitgevoerd wanneer er een stijgende trend in de lichaamstemperatuur zichtbaar is?

## **Deelvraag:**

Wat zijn observeerbare factoren die ervoor zorgen dat de lichaamstemperatuur niet het absoluut maximum van  $>37^{\circ}\text{C}$  overschrijden?

## **Methodiek**

Het onderzoek betreft een prospectieve observationele cohortstudie in de periode van januari 2017 tot en met juni 2017. Vooraf is het team op de IC ingelicht over het belang van het goed noteren van de uitgevoerde acties. Alle uitgevoerde acties zijn 'standard care'. Alle lichaamstemperatuurwaarden en uitgevoerde acties werden retrospectief geanalyseerd door gebruik te maken van het elektronische patiëntendossier. De doelgroep is verdeeld in vier groepen, namelijk:

- patiënten die de streeftemperatuur niet hebben overschreden ( $\leq 36^{\circ}\text{C}$ )
- patiënten waarbij de streeftemperatuur is overschreden ( $>36^{\circ}\text{C}$ )
- patiënten waarbij het absoluut maximum niet is overschreden ( $\leq 37^{\circ}\text{C}$ )
- patiënten waarbij het absoluut maximum is overschreden ( $>37^{\circ}\text{C}$ )

Het protocol omschrijft dat er ten alle tijden gestreefd dient te worden naar een lichaamstemperatuur van  $36^{\circ}\text{C}$ , maar dat de lichaamstemperatuur absoluut niet boven de  $37^{\circ}\text{C}$  uit mag komen. Wanneer de lichaamstemperatuur zich tussen de  $36$  en  $37^{\circ}\text{C}$  bevindt, dient er gebruik te worden gemaakt van koude intraveneuze infuusvloeistoffen en coldpacks. Wanneer de lichaamstemperatuur boven de  $37^{\circ}\text{C}$  dreigt te komen, dient er gestart te worden met actief koelen door middel van de Criticool koelmachine en cure wrap, waarbij er een streeftemperatuur van  $36^{\circ}\text{C}$  wordt ingesteld. Deze interventies worden in de literatuur ondersteund.<sup>8,10,11,14,15</sup>

Er werd gekeken welke acties ondernomen zijn tot de handhaving van de streeftemperatuur, en wat de efficiëntie en respons van de ingezette acties is. Een temperatuurstijging van meer dan 0,3°C boven een lichaamstemperatuur van 36°C binnen 3 uur werd aangehouden als tijdstip waarbij er actie ondernomen had moeten worden (stijgende trend). Op deze manier is er namelijk duidelijk een stijgende trend te zien. De lichaamstemperatuur werd continu gemonitord middels een thermo-blaaskatheter. Dit geeft een reëel en continu gemonitord beeld van de centrale lichaamstemperatuur. Er werd geanalyseerd of de eerst gemeten temperatuur op de IC invloed heeft op de mortaliteit. Om meer informatie te verkrijgen over het gebruik van coldpacks en de bairhugger door IC-verpleegkundigen werden er acht losstaande enquêtes door hen ingevuld.

In hoeverre de patiënt adequaat gesedeerd was, werd gemeten aan de hand van de Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). Het protocol geeft namelijk aan dat er tijdens de eerste 24 uur op de IC een RASS van -5 (geen enkele reactie op stemgeluid of lichamelijke prikkeling) gehanteerd dient te worden. Bij rillen (klinisch rillen, oplopend end-tidal CO<sub>2</sub>) werd er gekeken of er interventies uitgevoerd werden die dit fenomeen op kunnen heffen. Rillen, onvoldoende sedatie en epilepsie kunnen namelijk zorgen voor temperatuurstijgingen.<sup>15</sup> Voor de deelvraag werden karakteristieke eigenschappen in de verschillende groepen met elkaar vergeleken. Dit werd eveneens gedaan met de lichaamstemperatuur bij opname.

<i>Inclusiecriteria</i>	<i>Exclusiecriteria</i>
Alle post-reanimatie patiënten (ongeacht welke oorzaak)	Patiënten die binnen 24 uur na opname komen te overlijden
EMV-score van <8 bij opname	Patiënten jonger dan 18 jaar
Beademing gedurende de eerste 24 uur	

### **Data-analyse**

De continue variabelen die niet normaal verdeeld zijn, zijn genoteerd als mediaan met range. Om een vergelijking te maken tussen twee groepen is gebruik gemaakt van de Mann-Whitney U Test. De categorische variabelen worden genoteerd als percentage (%). Om met deze variabelen een vergelijking te maken tussen twee groepen is gebruik gemaakt van de Fisher's Exact Test.

### **Resultaten**

In totaal zijn er 28 patiënten geëvalueerd, waarvan acht patiënten zijn overleden binnen 24 uur. Twee patiënten zijn binnen 24 uur geëxtubeerd. Deze tien patiënten zijn niet meegenomen in de statistische analyse, maar worden wel beschreven in bijlage 2.

De patiënten karakteristieken van de geïncludeerde patiënten zijn weergegeven in tabel 1, uitgesplitst naar welke piektemperatuur zij bereikt hebben. Hoe deze karakteristieken zijn berekend staat vermeld in bijlage 2.

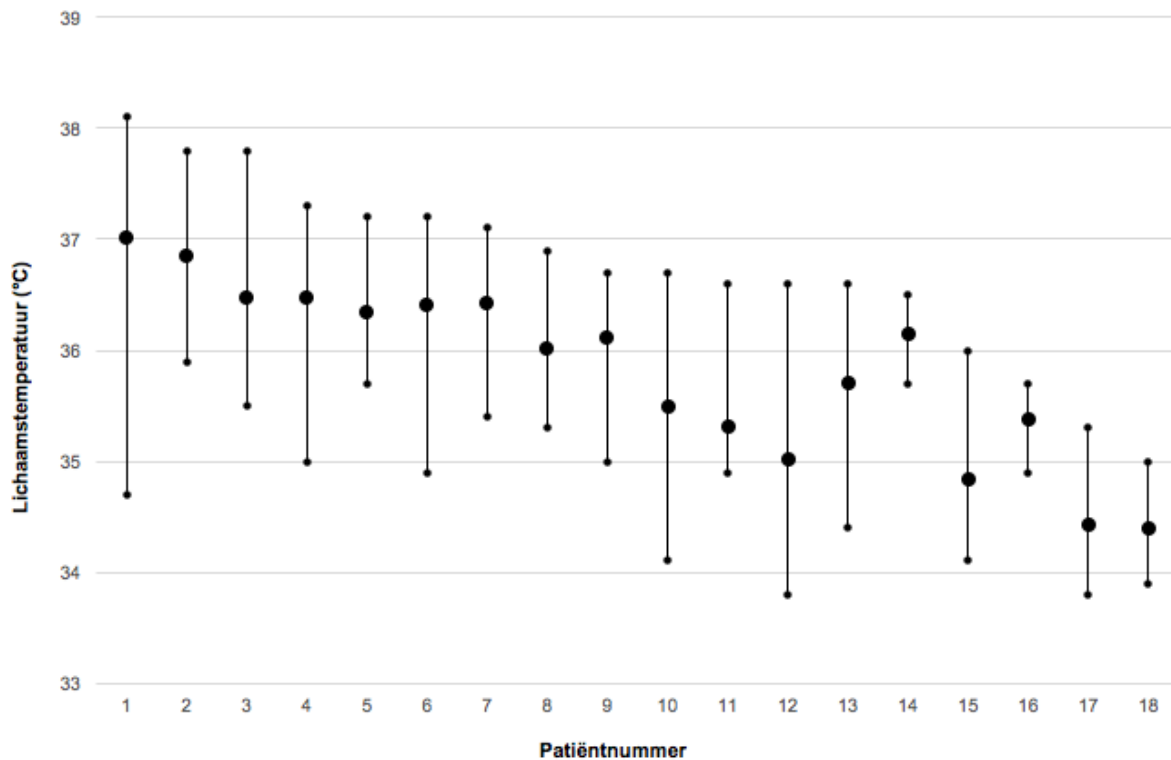
Tabel 1

*Aantal (n) post-reanimatie patiënten (n=18), uitgesplitst naar maximale piektemperatuur*

	Piektemp ≤36°C (n=4)	Piektemp >36°C (n=14)	Piektemp ≤37°C (n=11)	Piektemp >37°C (n=7)	Totaal (n=18)
Geslacht (m/v)	n=2 (50%) / n=2 (50%)	n=12 (86%) / n=2 (14%)	n=8 (73%) / n=3 (27%)	n=6 (86%) / n=1 (14%)	n=18 (100%)
Leeftijd (mediaan, range)	76 (67-86)	71 (31-89)	77 (67-89)	66 (31-79)	72 (31-89)
APACHE IV (mediaan, range)	118 (107-155)	94 (62-125)	112 (80-155)	80 (62-125)	105 (62-155)
Delay tot start basic life support	Direct (25%) <5min (25%) <10min (50%)	Direct (50%) <5min(36%) <10min (14%)	Direct (36%) <5min (27%) <10 min (36%)	Direct (57%) <5min (43%)	Direct (44%) <5min (33%) <10min 22%)
Urine Productie/uur (mediaan, range)	43 (25-135)	65 (27-168)	62 (25-135)	65 (36-168)	63 (25-168)
Mean Arterial Pressure (mediaan, range)	76 (72-78)	76 (63-96)	76 (63-83)	78 (72-96)	76 (63-96)
EMV Opname ±(SD)	3	3	3	3	3
Mortaliteit	n=3 (75%)	n=6 (43%)	n=5 (45%)	n=4 (57%)	n=9 (50%)
Sepsis	0%	0%	0%	0%	0%

Er werd een significant verschil aangetoond in leeftijd tussen de ≤37°C en >37°C-groep (p=0,016 middels de Mann-Whitney U test). Daarnaast werd een significant verschil aangetoond in APACHE IV-score tussen de ≤37°C en >37°C-groep (p=0,037 middels de Mann-Whitney U test). Er werd geen significant verschil aangetoond in mortaliteit. Er is geen significante relatie gevonden tussen de mortaliteit en begintemperatuur (t=0). Dat wil zeggen dat de begintemperatuur niet significant verschilde tussen patiënten die overleefden en patiënten die overleden zijn. Daarnaast is er geen significante relatie gevonden tussen begintemperatuur en/of de lichaamstemperatuur tot boven het absoluut maximum van 37°C stijgt. Dat wil zeggen dat de begintemperatuur niet significant verschilde tussen de verschillende groepen waarbij de piektemperatuur ≤37°C of >37°C is.

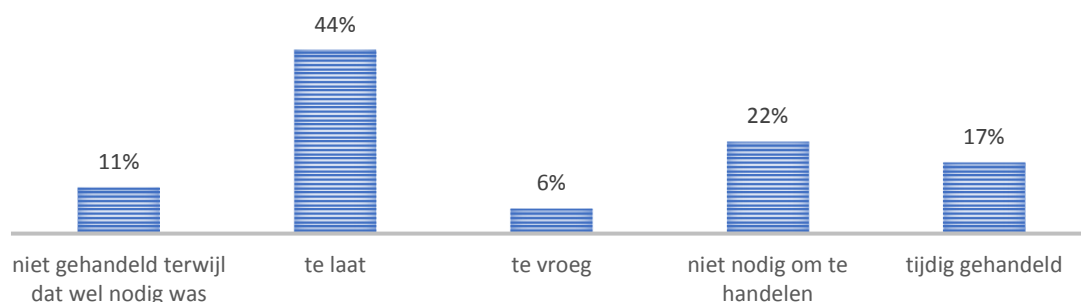
De minimale, maximale en gemiddelde range van de lichaamstemperatuur wordt weergegeven in grafiek 1.



Grafiek 1: gemiddelde lichaamstemperatuur en min/max range per patiënt gedurende de eerste 24 uur

Zeven van de achttien patiënten hadden een piek lichaamstemperatuur van  $>37^{\circ}\text{C}$  (=38,9%). Zeven van de achttien patiënten hadden een piek lichaamstemperatuur tussen 36 en  $37^{\circ}\text{C}$  (=38,9%). Vier van de achttien patiënten hadden een piek lichaamstemperatuur van  $\leq 36^{\circ}\text{C}$  (22,2%).

Bij twee van de dertien patiënten waarbij een stijgende trend (van  $\geq 0,3^{\circ}\text{C}$ -graden vanaf  $36^{\circ}\text{C}$ ) zichtbaar was, is niet gehandeld terwijl dat wel zou moeten. Bij acht patiënten is te laat gehandeld. De gemiddelde duur van deze te laat uitgevoerde actie is zeven uur. Bij vier patiënten hoefde geen interventie ingezet te worden en bij slechts drie patiënten is op tijd gehandeld (grafiek 2).



Grafiek 2: Overzicht van aantal patiënten in hoeverre er tijdig gehandeld wordt om de streef temperatuur te bereiken (responsiviteit)

Bij zes van de elf patiënten waarbij er gehandeld is, is geen juiste volgorde van protocollaire interventies gebruikt. De effectiviteit van de verschillende interventies (tijd tot de lichaamstemperatuur weer gedaald is tot streef temperatuur) wordt weergegeven in tabel 2.

Tabel 2

*Effectiviteit van de verschillende interventies om de streef temperatuur te behalen*

Handeling	Aantal patiënten	Aantal patiënten waar streef lichaamstemperatuur is behaald	Tijd van start koelen tot streef lichaamstemperatuur (uren)	Gemiddelde tijd van start koelen tot streef temperatuur (uren)
Coldpacks	8	4 (50%)	04:00 uur (2x) 01:30 uur (1x) 02:30 uur (1x)	03:00 uur
Koude i.v. vloeistof	0	0	-	-
Criticool	5	5 (100%)	03:40 uur (1x) 04:30 uur (2x) 05:00 uur (1x) 09:00 uur (1x) 00:00 uur (1x)	05:32 uur
Bairhugger	2	0 (0%)	-	-

Twaalf patiënten hebben tijdens de eerste 24 uur zichtbaar tekenen van rillen laten zien. Allen zijn tijdig en volgens protocol behandeld met medicatie (Rocuronium of Pethidine intraveneus, ofwel ophogen van de Sevofluraan inhalatiedosering). Hiervan hebben vijf patiënten een lichaamstemperatuur van  $>37^{\circ}\text{C}$  bereikt. Van de 6 patiënten die niet gerild hebben, hebben er twee een lichaamstemperatuur van  $>37^{\circ}\text{C}$  bereikt ( $p=1$  middels de Fisher's exact test). Tien patiënten waren onvoldoende gesedeerd (RASS  $> -5$ ). Allen zijn adequaat behandeld door het ophogen van de Sevofluraan inhalatiedosering. Hiervan hebben zes patiënten een lichaamstemperatuur van  $>37^{\circ}\text{C}$  bereikt. Van de acht patiënten die wel goed gesedeerd waren heeft er slechts één een lichaamstemperatuur van  $>37^{\circ}\text{C}$  bereikt ( $p=0,066$  middels de Fisher's exact test). Slechts één patiënt heeft epileptiforme activiteit laten zien. Deze is adequaat behandeld met verschillende anti-epileptica.

### Discussie

Dit onderzoek laat zien dat interventies bij 56% van de patiënten te laat of niet werden ingezet om de streef temperatuur te bereiken. Bij 22% van de patiënten werd er tijdig of te vroeg gehandeld en bij 22% van de patiënten hoefde er geen actie ondernomen te worden.



Het blijkt dat niet altijd gekozen werd voor de juiste middelen en volgorde om te koelen. Daarentegen werd er bij 100% van de patiënten tijdig en volgens protocol gehandeld wanneer een patiënt onvoldoende is gesedeerd, rilt of epileptische activiteit laat zien.

Het feit dat patiënten met een hogere APACHE IV-score een hogere piek temperatuur bereiken kan wellicht verklaard worden doordat deze patiënten over het algemeen een lagere opnametemperatuur hadden. De patiënten in de >37°C-groep hebben duidelijk een minder hoge leeftijd. Door de kleine studiegroep haalt één patiënt de gemiddelde leeftijd omlaag. Deze patiënt is gereanimeerd op basis van hypoxie.

Doordat het protocol onduidelijk is wanneer het gaat over het tijdstip van koelen kan er niet uniform gehandeld worden als het gaat over op welk tijdstip er gekoeld dient te worden. Verpleegkundigen zijn voor het onderzoek gevraagd om alle handelingen goed te registreren. Het is mogelijk dat hierdoor sociaal wenselijk gehandeld is en hierdoor de resultaten minder betrouwbaar zijn. Daarnaast is het zo dat het protocol niet duidelijk beschrijft wanneer bepaalde interventies ingezet moeten worden waardoor het moeilijk te meten is of deze juist en tijdig zijn ingezet.

Bij het aanbrengen van coldpacks is er geen eenduidig beleid over hoe vaak deze gewisseld dienen te worden. Dit werd bekrachtigd door een aantal losstaande enquêtes die zijn afgenomen bij verpleegkundigen. Het aanbrengen van coldpacks werd niet goed geregistreerd en hierdoor is er weinig controle op. Hierdoor is er meer kans op bias. Verpleegkundigen geven aan dat er niet genoeg coldpacks zijn om deze frequent te wisselen. Om hier meer duidelijkheid over te krijgen zou aanvullend onderzoek uitgevoerd moeten worden. Daarnaast worden er door de verpleegkundigen verschillende plaatsen gebruikt waar de coldpacks geplaatst worden terwijl dit protocollair duidelijk is vastgelegd. Het gebruik van de bairhugger is toegepast bij twee patiënten, ondanks dat dit protocollair niet wordt aanbevolen. Er is in de literatuur geen evident bewijs dat dit hulpmiddel effectief bijdraagt aan het koelen van patiënten. Koude vloeistoffen zijn bij de geïncludeerde patiënten niet gebruikt. Deze zouden veel vaker gebruikt moeten worden om de maximale lichaamstemperatuur van 37°C niet te overschrijden. Ze worden in de literatuur als efficiënt middel beschouwt om te koelen.<sup>15</sup>

Aangemerkt moet worden dat de onderzoekspopulatie een kleine groep betreft (n=18). Om een significant verschil aan te tonen tussen de groepen waar wel of niet te laat gehandeld is zijn er meer patiënten nodig.

## **Conclusie**

Uit dit onderzoek is gebleken dat de verpleegkundige interventies met betrekking tot koelen niet tijdig worden ingezet wanneer een stijgende trend in lichaamstemperatuur zichtbaar werd. Daarnaast worden de verpleegkundige interventies niet eenduidig toegepast. Acties die uitgevoerd moeten worden bij onvoldoende sedatie, rillen en epileptische activiteit worden tijdig en volgens protocol uitgevoerd. APACHE IV-score ( $p=0,037$ ) en de leeftijd ( $p=0,016$ ) zijn factoren die van invloed zijn of de lichaamstemperatuur binnen de streefwaarden blijven. Er is geen significante relatie gevonden tussen begintemperatuur en mortaliteit.

## **Aanbeveling**

Uit dit onderzoek blijkt dat aanscherping van het protocol nodig is. Zo dient er specifiekere beschreven te worden wanneer en welke interventies ingezet moeten worden. Dit kan gedaan worden door een definitie te geven aan een stijgende trend vanaf 36°C.

Door het aanhouden van een strikte streef temperatuur van 36°C, zonder absoluut maximum van 37°C is de kans groter dat er eerder gehandeld wordt. 36°C is namelijk ook de streef temperatuur waar de literatuur naar verwijst.<sup>15</sup>

Het wisselen van coldpacks dient eenduidiger te gebeuren en het belang van intraveneuze koude infuusvloeistoffen dient meer onder de aandacht te komen.<sup>10,11,15</sup> Bij iedere vochtbolus dient gebruik gemaakt te worden van koude vloeistoffen. Het gebruik van de bairhugger dient niet ingezet te worden als effectief middel om te koelen. Hier is geen evident bewijs voor.

Vervolgonderzoek is nodig gezien de kleine studiegroep. Bij een grotere groep zouden mogelijk robuustere conclusies te trekken zijn.

## Literatuurlijst

1. Arrich, J., Holzer, M., Havel, C., Müllner, M. & Herkner, H. (2016). Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *The Cochrane Library*.
2. Benz-Woerner, J., Delodder, F., Benz, R., Cueni-Villoz, N., Feihl, F., Rosetti, A. O., Liaudet, L. & Oddo, M. (2012). Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, *83*, 338–342. doi 10.1016/j.resuscitation.2011.10.026
3. Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., Jones, B. M., Silvester, W., Gutteridge, G., & Smith, K. (2002). Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *New England Journal of Medicine*, *346*(8), 557-563.
4. Bonaventura, J., Alan, D., Vejvoda, J., Honek, J., & Veselka, J. (2016). History and current use of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Archives of medical science: AMS*, *12*(5), 1135.
5. Bray, J. E., Stub, D., Bloom, J. E., Segan, L., Mitra, B., Smith, K., ... & Bernard, S. (2017). Changing target temperature from 33° C to 36° C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: A before and after study. *Resuscitation*, *113*, 39-43.
6. Gebhardt, K., Guyette, F. X., Doshi, A. A., Callaway, C. W., Rittenberger, J. C., & Service, T. P. C. A. (2013). Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*, *84*(8), 1062-1067.
7. Grunau, B. E., Christenson, J., & Brooks, S. C. (2015). Targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest. *Canadian Family Physician*, *61*(2), 129-134.
8. Heard, K. J., Peberdy, M. A., Sayre, M. R., Sanders, A., Geocadin, R. G., Dixon, S. R., ... & O'Neil, B. J. (2010). A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*, *81*(1), 9-14.
9. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. (2002). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, *2002*(346), 549-556.
10. Hoedemaekers, C. W., Ezzahti, M., Gerritsen, A., & Van der Hoeven, J. G. (2007). Comparison of cooling methods to induce and maintain normo-and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Critical Care*, *11*(4), R91.
11. Larsson, M., Wallin, E., & Rubertsson, S. (2010). Cold saline infusion and ice packs alone are effective in inducing and maintaining therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*, *81*(1), 15-19.
12. Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2016). *Basic & clinical pharmacology*. B. G. Katzung (Ed.). McGraw-Hill Medical.
13. Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., Erlinge, D., Gasche, Y., Hassager, C., ... & Pellis, T. (2013). Targeted temperature management at 33 C versus 36 C after cardiac arrest. *New England Journal of Medicine*, *369*(23), 2197-2206.

14. Rana, M., Schröder, J. W., Saygili, E., Hameed, U., Benke, D., Hoffmann, R., ... & Rana, O. R. (2011). Comparative evaluation of the usability of 2 different methods to perform mild hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *International journal of cardiology*, 152(3), 321-326.
15. Nederlandse Reanimatie Raad. (2015). Richtlijn post- reanimatie zorg voor volwassenen. Geraadpleegd op [https://www.reanimatieraad.nl/\\_content/pages/richtlijnen%202015/Hoofdstuk6\\_Post-reanimatiebehandeling.pdf](https://www.reanimatieraad.nl/_content/pages/richtlijnen%202015/Hoofdstuk6_Post-reanimatiebehandeling.pdf)
16. Zeiner, A., Holzer, M., Sterz, F., Schörkhuber, W., Eisenburger, P., Havel, C., ... & Laggner, A. N. (2001). Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Archives of internal medicine*, 161(16), 2007-2012.