

TTM33°C VERSUS TTM36°C BIJ POSTREANIMATIE PATIËNTEN

RETROSPECTIEF OBSERVATIONEEL MONO-CENTRUM ONDERZOEK

J.C. Meijers^a, Drs. N.A. Dijkman^b en Dr. P. van Vliet^c

Samenvatting

Introductie

De behandeling van postreanimatie patiënten in het Haaglanden Medisch Centrum (HMC) bestaat uit *targeted temperature management* (TTM) met een streef temperatuur van 36°C. Uit recent onderzoek (HYPERION-trial) is gebleken dat een behandeling met een streef temperatuur van 33°C een betere neurologische uitkomst gaf bij bepaalde subpopulaties. Hierdoor is er twijfel ontstaan of een streef temperatuur van 36°C de juiste behandelstrategie is.

Materiaal en methoden

In dit retrospectieve observationele mono-centrum onderzoek werden postreanimatie patiënten behandeld met TTM geïncorporeerd. De steekproef bevat twee groepen, groep 1: behandeld met TTM33°C in 2017 en groep 2: behandeld met TTM36°C in 2018. Voor de primaire analyse werd gekeken naar de neurologische uitkomst. Hiervoor werd de *cerebral performance category* (CPC)-score toegepast op het moment dat patiënten uit het ziekenhuis ontslagen werden. Als secundaire uitkomstmaat werd naar mortaliteit en ligduur gekeken.

Resultaten

In totaal werden 36 patiënten in de TTM33°C groep en 35 patiënten in de TTM36°C groep geïncorporeerd. Er was geen verschil in gunstige uitkomst (CPC score 1-2) op moment van ziekenhuisontslag tussen de TTM33°C- en de TTM36°C groep ($p = 0.541$). Daarnaast werd zowel in mortaliteit ($p = 0.914$) als in ligduur op de IC ($p = 0.281$) en ligduur in het ziekenhuis ($p = 0.914$) geen verschil gevonden tussen beide groepen.

Conclusie

De behandeling van patiënten met TTM33°C zorgde in het HMC niet voor een gunstiger neurologische uitkomst op het moment van ziekenhuisontslag ten opzichte van een behandeling met TTM36°C. Daarnaast was er geen verschil in mortaliteit en ligduur gedurende ziekenhuisopname tussen beide groepen.

Introductie

In het Haaglanden Medisch Centrum (HMC) worden op de intensive care (IC) jaarlijks gemiddeld 80 patiënten opgenomen na een reanimatie. Sinds 2018 bestaat de behandeling van postreanimatie patiënten met een *Glasgow Coma Scale* (GCS)¹ ≤ 8 na *return of spontaneous circulation* (ROSC) op de IC uit het behouden van een streef temperatuur van 36°C. In twee grote studies uit 2002 werd temperatuurcontrole bij postreanimatie patiënten onderzocht. Hieruit bleek dat een behandeling met hypothermie (streef temperatuur 32°C - 34°C) een positief effect had op de neurologische uitkomst van

comateuze patiënten na een reanimatie die buiten het ziekenhuis plaatsvindt (Bernard et al., 2002). Ook werd er een positief effect op mortaliteit gevonden (The Hypothermia after Cardiac Arrest Investigators, 2002). Het effect van therapeutische hypothermie op breinschade berust op meerdere mechanismen, waaronder het verlagen van het cerebrale metabolisme wat leidt tot minder apoptose en celdood.⁴ Een groot gerandomiseerd onderzoek uit 2013, de *targeted temperature management* (TTM)-trial⁵, toonde echter aan dat het geen voordeel oplevert om patiënten met een

a. *Circulation Practitioner i.o.*
b. *Internist-intensivist*
c. *Neuroloog-intensivist*

streef temperatuur van 33°C te behandelen ten opzichte van een streef temperatuur van 36°C. Er was zowel geen verschil in mortaliteit als in neurologische uitkomst tussen deze twee groepen (Nielsen et al., 2013). De resultaten van dit onderzoek zijn opgenomen in de huidige richtlijnen voor postreanimatie zorg.^{6,7}

Uit recent onderzoek (HYPERION-trial) is echter gebleken dat een behandeling met een streef temperatuur van 33°C ten opzichte van 37°C wel een betere uitkomst gaf. Bij patiënten na een *out of hospital cardiac arrest* (OHCA) en *in hospital cardiac arrest* (IHCA) op basis van een niet-schokbaar ritme zorgde een behandeling met 33°C voor een gunstiger neurologische uitkomst 90 dagen na reanimatie (Lascarou et al., 2019). In 2018 werd naar aanleiding van de TTM-trial⁵ de streef temperatuur van postreanimatie patiënten in het HMC veranderd van 33°C naar 36°C. Door de uitkomsten van de HYPERION-trial⁸ is twijfel ontstaan of aanpassing van de streef temperatuur naar 36°C de juiste behandelstrategie is.

Daarom wordt in deze observationele studie, verricht in het HMC in twee opeenvolgende jaren, een behandeling met TTM33°C en TTM36°C vergeleken om inzichtelijk te krijgen welke protocollaire behandeling de beste neurologische uitkomst geeft.

Materiaal en methoden

Dit is een retrospectief observationeel mono-centrum onderzoek. Patiënten die opgenomen werden in het HMC na een OHCA of IHCA behandeld met TTM in 2017 en 2018 werden geïncludeerd. In 2018 besloot de afdeling intensive care van het HMC, in samenspraak

met de IC-regio West, om het TTM protocol aan te passen. De streef temperatuur van 33°C in de eerste 24 uur na opname werd veranderd naar 36°C. De steekproef bevat twee groepen, groep 1: behandeld met TTM33°C in 2017 en groep 2: behandeld met TTM36°C in 2018.

Geïncludeerde patiënten waren 18 jaar of ouder, gereanimeerd na een OHCA of IHCA op basis van een schokbaar of niet-schokbaar ritme en hadden een GCS¹ van ≤ 8 na ROSC. Onder de exclusiecriteria vielen reanimaties die langer dan 60 minuten duurden, ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C), zwangere vrouwen en lacterende vrouwen. De verzamelde data bevatten leeftijd, geslacht, duur van de reanimatie, aantal cardiovasculaire ziekten in de voorgeschiedenis, het wel of niet gelijk starten met *Basic Life Support* (BLS), locatie van de reanimatie (buiten of binnen het ziekenhuis), het eerst gecontroleerde ritme (schokbaar of niet-schokbaar), de oorzaak van de reanimatie, *cerebral performance category* (CPC)-score⁹ voor en na de reanimatie, het aantal ligdagen op de intensive care en in het ziekenhuis.

Voor de primaire analyse werd gekeken naar de neurologische uitkomst. Hiervoor werd de CPC-score⁹ toegepast op het moment dat patiënten uit het ziekenhuis ontslagen werden. Als secundaire uitkomstmaat werd naar mortaliteit en ligduur gekeken. Het gevonden verschil in CPC uitkomst en mortaliteit tussen de twee TTM-groepen werd berekend met de Chi-kwadrat toets. Secundaire uitkomstmaten ligduur op de IC en in het ziekenhuis werden berekend met de ANOVA test.

Tabel 1. Karakteristieken studiepopulatie

	TTM33°C	TTM36°C
Totaal aantal, n	36	35
Leeftijd in jaren ^a	62.7 (14.9)	63.1 (15.0)
Duur reanimatie in minuten ^{a,c}	18.9 (16.6)	11.0 (9.0)
Aantal cardiovasculaire ziekten ^b	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)
Mannelijk geslacht, n (%)	33 (91.7)	21 (60.0)
Reanimatie gestart in ziekenhuis, n (%)	4 (11,1)	7 (20.0)
BLS direct gestart, n (%) ^c	14 (46.7)	11 (47.8)
Initieel schokbaar ritme, n (%) ^c	27 (77.1)	17 (51.5)
Oorzaak reanimatie		
Asfyxie, n (%)	5 (15.2)	8 (25.8)
Cardiaal, n (%)	23 (69.7)	18 (58.1)
Neurologisch, n (%)	1 (3.0)	1 (3.2)
Longembolie, n (%)	1 (3.0)	0 (0.0)
Verdrinking, n (%)	1 (3.0)	0 (0.0)
Intoxicatie, n (%)	0 (0.0)	2 (6.5)
Overige oorzaken, n (%)	2 (6.1)	1 (3.2)
CPC voor reanimatie		
CPC 1, n (%)	23 (82.1)	22 (84.6)
CPC 2, n (%)	4 (14.3)	2 (7.7)
CPC 3, n (%)	1 (3.6)	2 (7.7)

^a Normaal verdeelde data, weergegeven als gemiddelde en standaard deviatie

^b Niet normaal verdeelde data, weergegeven als mediaan en interkwartielafstand

^c Percentages berekend op basis van aantal patiënten met beschikbare data

Resultaten

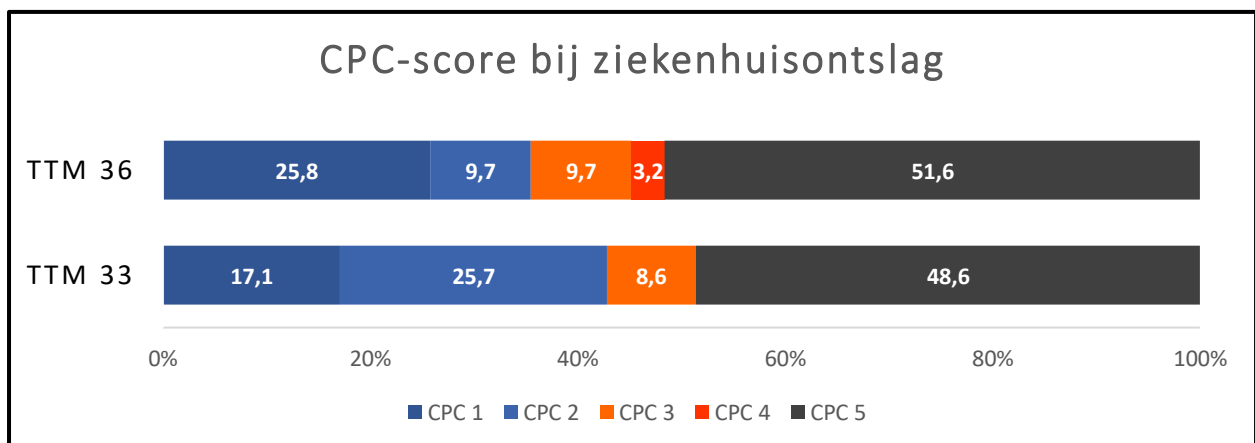
In totaal werden 71 patiënten geïnccludeerd, waarvan 36 in de TTM33°C groep en 35 in de TTM36°C groep. Karakteristieken van de studiepopulatie zijn beschreven in tabel 1. Het percentage vrouwen in de TTM36°C groep was groter ten opzichte van het percentage in de TTM33°C groep ($p = 0.002$). De aanvang van de meeste reanimaties vond buiten het ziekenhuis plaats, waarbij geen verschil bestond tussen de twee groepen ($p = 0.301$). Bij patiënten waarvan de data bekend waren, werd in beide groepen meestal niet direct begonnen met BLS ($p = 0.933$). In de TTM33°C groep werden meer patiënten geïnccludeerd met een reanimatie op basis van een schokbaar ritme dan in de TTM36°C groep ($p = 0.027$). Er werd geen verschil gevonden tussen de oorzaken van reanimaties in beide groepen ($p = 0.474$). In de TTM33°C groep hadden 20 patiënten een cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis, in vergelijking met slechts 9 patiënten in de TTM36°C groep ($p = 0.011$). Tussen beide groepen werd geen verschil gevonden in CPC-score voorafgaand aan de reanimatie ($p = 0.622$). Daarnaast werd er geen verschil tussen beide groepen gevonden in leeftijd ($p = 0.894$) en duur van de reanimatie ($p = 0.192$).

Voor de primaire uitkomst werd gekeken naar de CPC-score⁹ op het moment van ontslag uit

het ziekenhuis (figuur 1). Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen een gunstige CPC-score (1-2) en een ongunstige CPC-score (3-5). Er was geen verschil in gunstige uitkomst tussen de TTM33°C (43%) - en de TTM36°C groep (36%) ($p = 0.541$). Ook na correctie voor geslacht, ritme bij aanvang van reanimatie en aantal cardiovasculaire ziekten in de voorgeschiedenis werd geen verschil in gunstige uitkomst gevonden tussen de twee groepen ($p = 0.587$). Ook wanneer de analyse werd gestratificeerd naar groepen met een schokbaar en niet-schokbaar ritme had dit geen invloed op de uitkomst.

In de analyses naar secundaire uitkomstmaten werden mortaliteit en ligduur vergeleken tussen beide groepen. Er werd zowel in mortaliteit ($p = 0.914$) als in ligduur op de IC ($p = 0.281$) en ligduur in het ziekenhuis ($p = 0.914$) geen verschil gevonden tussen beide groepen (tabel 2).

In de TTM33°C groep werd bij 11 patiënten afgeweken van de protocollaire behandeling door de streeftemperatuur aan te passen naar 36°C. Er zijn geen significante verschillen in primaire en secundaire uitkomstmaten tussen patiënten bij wie het protocol gevolgd werd en patiënten bij wie het protocol niet gevolgd werd.



Figuur 1

Tabel 2. Ligduur Intensive Care en ziekenhuis

	TTM33°C	TTM36°C	P-waarde ^b
Totaal aantal, n	20	19	
Ligduur ziekenhuis ^a	17.15 (2.143)	17.53 (2.754)	0.914
Ligduur Intensive Care ^a	5.05 (0.756)	7.11 (1.759)	0.281

Ligduur wordt alleen weergegeven voor patiënten die niet overleden zijn tijdens de opname in het ziekenhuis.

^a Normaal verdeelde data, weergegeven als gemiddelde aantal dagen en standaardfout van het gemiddelde.

^b Verschillen tussen groepen werden getest met ANOVA

Discussie

Uit deze studie bleek dat er geen verschil in neurologische uitkomst was tussen patiënten die met TTM33°C en TTM36°C behandeld werden. In de analyses naar secundaire uitkomstmaten bleek eveneens geen verschil in mortaliteit en ligduur tussen de twee groepen. Deze uitkomsten golden zowel voor patiënten met een schokbaar ritme als patiënten met een niet-schokbaar ritme.

In de eerste grote trials waar milde hypothermie met normothermie werd vergeleken,^{2,3} had milde hypothermie een positief effect op de neurologische uitkomst bij patiënten die gereanimeerd waren op basis van ventrikel fibrillatie. In de TTM-trial⁵ werd geen verschil gevonden in neurologische uitkomst bij een behandeling met streef temperatuur van 33°C ten opzichte van 36°C. Recent onderzoek suggereerde dat bepaalde subpopulaties profijt zouden hebben van een behandeling met hypothermie.⁸ In de HYPERION-trial leidde een behandeling met een streef temperatuur van 33°C wel tot een betere neurologische uitkomst bij patiënten die gereanimeerd waren op basis van een niet-schokbaar ritme, ten opzichte van een behandeling met 37°C. De uitkomsten van onze studie zijn in overeenkomst met de

TTM-trial⁵, maar niet met die van de HYPERION-trial.⁸

Verschillen in uitkomsten van onze studie en die van de HYPERION-trial⁸ zouden verklaard kunnen worden door het vaker voorkomen van koorts in de 37°C groep in de HYPERION-trial in vergelijking met de TTM36°C groep in onze studie. Pathofysiologisch lijkt juist hyperthermie te leiden tot secundaire hersenbeschadiging.¹¹ Een andere verklaring voor het verschil tussen de twee studies is dat de CPC-score⁹ in de HYPERION-trial 90 dagen na de reanimatie werd bepaald, terwijl in onze studie die bepaald werd bij ontslag uit het ziekenhuis. Mogelijk dat behandeling met hypothermie ook nog een laat effect kan hebben op neurologische uitkomst waarmee het verschil in resultaten verklaard zou kunnen worden. Een observationele cohort studie uit 2019,¹⁰ qua studie opzet vergelijkbaar met onze studie, laat wel een significant betere neurologische uitkomst zien bij een behandeling met TTM33°C (Johnson et al., 2020). Dit effect berust mogelijk op een vertraging in het temperatuur management bij patiënten in de TTM36°C groep in deze studie en verschillen in karakteristieken van de studiepopulatie.

In dit onderzoek zijn de data van twee opeenvolgende jaren gebruikt in hetzelfde ziekenhuis waar hetzelfde personeel werkzaam was. Een sterk punt van deze studie is dat er hierdoor behoudens het verschil in streeftemperatuur tussen de twee jaren exact dezelfde behandeling werd toegepast. Behoudens informatie over de behandeling buiten het ziekenhuis konden de retrospectieve waarden van vrijwel alle vooraf bepaalde variabelen verkregen worden. Nadeel van deze studie is dat de onderzoekspopulatie klein was, mede bepaald doordat het hier een mono-center studie betrof. Het retrospectieve observationele karakter van de studie maakt dat er een aantal beperkingen zijn. Onder andere zijn de twee groepen niet exact hetzelfde qua samenstelling, wat onder andere bleek uit een verschil in percentage vrouwen en cardiovasculaire voorgeschiedenis. Correctie voor deze variabelen maakte geen verschil in

uitkomst. Eventuele *residual confounding* kan hierdoor nog wel een rol spelen.

De behandeling van patiënten met TTM33°C zorgde in het HMC niet voor een gunstiger neurologische uitkomst op het moment van ziekenhuisontslag ten opzichte van een behandeling met TTM36°C. Daarnaast was er geen verschil in mortaliteit en ligduur gedurende ziekenhuisopname tussen beide groepen. De keuze voor een protocollaire behandeling van 33°C heeft als nadeel dat vaker van het protocol wordt afgeweken door complicaties van hypothermie, zoals ook bleek uit deze studie. Onderdeel van de huidige behandeling van patiënten na een reanimatie in het HMC is het behouden van een streeftemperatuur van 36°C in de eerste 24 uur nadat de circulatie hersteld is. Op basis van de onderzoeksresultaten zijn er geen argumenten om het behandelprotocol aan te passen.

Referenties

- Shobhit, J., & Iverson, L. M. (2020) *Glasgow Coma Scale*. Treasure Island, United States: StatPearls Publishing.
- Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., Jones, B. M., Sylvester, W., Gutteridge, G., & Smith, K. (2002). Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, *346*(8), 557-563. DOI: 10.1056/NEJMoa003289
- The hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. (2002). *N Engl J Med*, *346*(8), 549-556. DOI: 10.1056/NEJMoa012689
- Weng, Y., & Sun, S. (2012). Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest in Adults: Mechanism of Neuroprotection, Phases of Hypothermia, and Methods of Cooling. *Crit Care Clin*, *28*(2), 231–243. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2011.10.012>
- Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., Erling, D., Gasche, Y., Hassager, C., . . . Friberg, H. (2013). TTM Trial Investigators: Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*, *369*(23), 2197–2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519
- Nolan, J. P., Soar, J., Cariou, A., Cronberg, T., Moolaert, V. R. M., Deakin, C. D., . . . Sandroni, C. (2015). European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Medicine*, *41*(12), 2039–2056. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4051-3>
- Augusteijn, C. W. A., Bruinenberg, J. F. M., van den Dungen, F. A. M., van Drenth, J., Dudink, J., Eikendal, T., . . . Weijnenberg, W. C. A. (2015) *Richtlijnen reanimatie in Nederland*. Den Haag, Nederland: Nederlandse Reanimatie Raad.
- Lascarrou, J. B., Merdji, H., Le Gouge, A., Colin, G., Grillet, G., Girardie, P., . . . Reignier, J. (2019). Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *New England Journal of Medicine*. *381*(12), 2327-2337. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906661>
- Ajam, K., Gold, L. S., Beck, S. S., Damon, S., Phelps, R., & Rea, T. D. (2011). Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest: a cohort study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, *19*(38). <https://doi.org/10.1186/1757-7241-19-38>
- Johnson, N. J., Danielson, K. R., Counts, C. R., Ruark, K., Scruggs, S., Hough, C. L., . . . Carlbom, D. J. (2020). Targeted Temperature Management at 33 Versus 36 Degrees: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care Medicine*, *48*(3), 362-369. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004159
- Polderman, K. H. (2009). Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*, *37*(7), 186–202. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241

Bijlage I

Taken en rollen van de Circulation Practitioner

Microniveau

De Circulation Practitioner (CP) is onderdeel van het team op de intensive care. In het behandelteam van intensivisten, verpleegkundigen en arts-assistenten is ze vanuit de specifieke kennis een belangrijke schakel tussen het verpleegkundig- en medisch domein. Dit geldt ook voor zorg aan patiënten die behandeld worden volgens het TTM-protocol. Verantwoordelijkheid hiervoor valt onder het aandachtsveld hemodynamiek. De praktische uitvoerbaarheid, coaching en scholing van medewerkers zijn taak van de CP. Bed-side teaching speelt een grote rol in kennis- en informatieoverdracht. De CP kan een adviserende rol op zich nemen richting collega's over beleid en behandeling. Daarnaast heeft de CP een consulterende functie wat betreft vraagstukken rondom de hemodynamiek die spelen onder personeel op de afdeling en in het ziekenhuis.

Mesoniveau

De CP houdt vakliteratuur bij en volgt nieuwe ontwikkelingen binnen het vakgebied. Samen met de betrokken intensivisten is het aan de CP de taak om te zorgen dat er op de intensive care afdeling volgens best practice en volgens de huidige standaarden gewerkt wordt. De CP kan participeren in onderzoek. De CP zorgt ervoor dat de randvoorwaarden van de IC als organisatie op orde zijn om de zorg op microniveau optimaal uit te kunnen voeren. Denk hierbij aan protocollen of werkwijzen en implementatie hiervan. De CP bewaakt de veiligheid en kwaliteit van zorg door het signaleren en analyseren van gebreken aan apparatuur en het gebruik hiervan in de patiëntenzorg. Uit dit onderzoek blijkt dat er geen argumenten zijn om de huidige behandeling met TTM te wijzigen. Mijn aanbeveling is om het huidige beleid te optimaliseren door de kennis van het team rondom postreanimatie zorg en TTM te vergroten. Specifiek het begrip van- en omgang met het temperatuurmanagementsysteem te verbeteren. Door een kort overzicht aan het huidige protocol toe te voegen wordt dit meer gebruiksvriendelijk. Een korte video zal geplaatst worden op het online platform van het HMC met praktische tips rondom TTM-zorg. Hierna zal er een quiz worden verspreid onder het team om op deze manier alle onderwerpen nog eens te herhalen.

Macroniveau

De CP signaleert trends en is op de hoogte van wat er leeft en speelt binnen het aandachtgebied hemodynamiek. Het bezoeken van nationale- en internationale symposia maakt hier onderdeel van uit. Daarnaast is het gebruik maken van haar netwerk (o.a. Practitioners Nederland) een manier om dit te waarborgen en nauw contact te onderhouden.

Tijdbalk 2021 voor implementatie van aanbevelingen:

Q1	Q2	Q3	Q4
----	----	----	----

Q2: Protocol aanpassen.

Q3: Video plaatsen op HMC centraal met praktische tips rondom TTM-zorg.

Q4: Quiz met vragen over TTM verspreiden in het team.