



Rapid Review

## Intranasale Hypothermie

erstellt von Dr.<sup>in</sup> Anna Glechner

<http://www.ebminfo.at/intranasale-hypothermie>

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Glechner A., Intranasale Hypothermie. EbM Ärztinformationszentrum; Februar 2018. Available from:

<http://www.ebminfo.at/intranasale-hypothermie>

## Anfrage / PIKO-Frage

Gibt es zur intranasalen Hypothermie im Vergleich zu einer Standardtherapie Studien, die ein verbessertes Outcome bei Anwendung nach erfolgreicher Reanimation oder nach Insult belegen?

## Ergebnisse

### Studien

Die induzierte Hypothermie nach Reanimation im Rahmen eines Herzstillstandes führt zu einem verbesserten neurologischen Outcome.<sup>1</sup> Für PatientInnen nach ischämischem Schlaganfall wird die induzierte Hypothermie momentan außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen. Eine vom „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ unterstützte laufende Studie untersucht die Kombination von Hypothermie und Thrombolyse versus alleiniger Thrombolyse. Die Ergebnisse sind noch nicht bekannt.<sup>2</sup>

Derzeit gibt es keine Studien, die die intranasale Hypothermie mit den in der Klinik üblichen Kühlmethoden vergleichen. Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie mit insgesamt 194 PatientInnen ergab bezüglich Entlassungsraten und neurologischem Outcome einen Vorteil für die bereits ausserhalb der Klinik mit RhinoChill® gekühlten Gruppe gegenüber der erst bei Ankunft im Krankenhaus systemisch gekühlten Gruppe. Die Ergebnisse waren allerdings bei zu geringer Patientenzahl nicht statistisch signifikant.<sup>3</sup> Als Nebenwirkungen wurden reversible weißliche Verfärbungen der Nasenschleimhaut, Epistaxis und ein periorbitales Emphysem angegeben.

### Stärke der Evidenz



**0 von 3 = Insuffizient**

Stärke der Evidenz für ein verbessertes neurologisches Outcome nach erfolgreicher Reanimation oder nach Insult, bei Anwendung der intranasalen Hypothermie gegenüber einer Standardkühl-Methode.

# Methoden

Um relevante Studien zu finden, wurde in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Library, PubMed, UpToDate. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH (Medical Subject Headings) System der National Library of Congress ableiteten. Die Suche erfasste alle Studien bis 25.10.2011. Dies ist kein systematischer Review, sondern eine Zusammenfassung der besten Evidenz, die in den obengenannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche gewonnen werden konnte.

# Resultate

## Hypothermie nach erfolgreicher Reanimation im Rahmen eines Herzstillstandes

Die Induktion einer milden bis moderaten Hypothermie bei Zieltemperaturen von 32° bis 34° für 24 Stunden verbessert das neurologische Outcome von PatientInnen, die nach Herzstillstand erfolgreich reanimiert wurden, auch wenn sich der Patient/die Patientin nach Reanimation in einem komatösen Zustand befindet.<sup>1</sup> Dies zeigte sich in zwei randomisierten kontrollierten Studien bei PatientInnen nach Kammerflimmern und Wiederherstellung eines Spontankreislaufes. Die erste Studie<sup>4</sup> randomisierte 275 PatientInnen nach Kreislaufstillstand und Wiederherstellung der Spontanzirkulation, entweder in einen therapeutischen Hypothermie-Arm oder in einen konventionellen Standardtherapiearm ohne Temperaturregulierung. 6 Monate nach Reanimation hatten signifikant mehr PatientInnen in der Hypothermie-Gruppe ein besseres neurologisches Outcome bzw. lediglich eine moderate Behinderung (55% versus 39% bei Normothermie; Relatives Risiko 1,4; 95% Konfidenzintervall 1,08 bis 1,81) sowie eine geringere Mortalität (41% versus 55% bei Normothermie; relatives Risiko 0,74; 95% Konfidenzintervall 0,58 bis 0,95). Die zweite randomisierte kontrollierte Studie<sup>5</sup> inkludierte 77 PatientInnen, die nach Reanimation außerhalb eines Spitals (out-of-hospital cardiac arrest) bewußtlos blieben. Ein guter Outcome (Entlassung nachhause bzw. in eine Rehaeinrichtung) war für die PatientInnen im Hypothermie - Therapiearm signifikant wahrscheinlicher (49% versus 26% bei Normothermie). Auch nach Adjustierung in Bezug auf Alter und Zeit vom Herzstillstand bis zur Wiedererlangung der Spontanzirkulation zeigte die Hypothermie einen signifikant besseren Outcome verglichen mit der Normothermie: Odds Ratio 5,25 (95% Konfidenzintervall 1,47 bis 18,76; p=0,011). Nur 13 bis 19% der PatientInnen mit einem Herzstillstand außerhalb des Spitals erfüllten die Einschlusskriterien für diese Studie (Kammerflimmern als initialer Rhythmus und Wiedererlangung der Spontanzirkulation).

Zwei Meta-Analysen<sup>6,7</sup>, die eine breitere Patienten-Population berücksichtigten und die die oben beschriebenen und andere kleinere randomisierte kontrollierte Studien bewerteten, kamen zu dem Schluß, dass die induzierte Hypothermie das neurologische Outcome und das Überleben der PatientInnen verbessert, die nach einem Herzstillstand außerhalb des Spitals bzw. Herzstillstand vermutetem kardialen Ursprungs oder Herzstillstand nach Kammerflattern bzw. -flimmern reanimiert wurden.

## Hypothermie in der Therapie des akuten Insults

Fieber ist assoziiert mit einem unvorteilhaften Einfluß für das neurologische Outcome eines Insults.<sup>2</sup> Eine Meta-Analyse<sup>8</sup> untersuchte den Zusammenhang zwischen Fieber und neurologischem Outcome bei Insult-PatientInnen. Fieber war mit einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate, stärkerer Körperbehinderung, schlechterem funktionellem Outcome und längeren Intensiv- und Krankenhausaufenthalten verbunden. Diese Resultate waren nach Poolen der Daten, insgesamt, sowie für alle Insult-Subgruppen (ischämisch, hämorrhagisch) konsistent. Eine Beobachtungsstudie<sup>9</sup> untersuchte 390 PatientInnen, die innerhalb von 6 Stunden nach Insultbeginn in einem Spital aufgenommen wurden, und zeigte, dass die Mortalität und das Outcome der PatientInnen mit Fieber schlechter und bei PatientInnen mit milder Hypothermie bei Aufnahme besser war. Die Körpertemperatur stand unabhängig vom Insult- Schweregrad und der Infarktgröße mit dem neurologischen Outcome in Zusammenhang. Für jede Temperatur-Erhöhung um 1° stieg das relative Risiko eines schlechteren Outcomes um 2,2. Derzeit gibt es keine Evidenz für einen Umkehrschluss, und es bleibt daher unklar, ob eine Verringerung der Temperatur zu einer verbesserten Prognose führt.

Lt. Up To Date<sup>2</sup> wird eine antipyretische Therapie für PatientInnen mit akutem Schlaganfall empfohlen. Die Evidenz für die Effektivität der pharmakologischen Temperatur-Reduktion bezüglich des neurologischen Outcomes ist derzeit unklar, größere Studien werden benötigt. Die induzierte Hypothermie wird momentan außerhalb von klinischen Studien für PatientInnen nach ischämischen Schlaganfall<sup>10</sup> nicht empfohlen. Eine vom „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ unterstützte laufende Studie<sup>11</sup> untersucht die Kombination von Hypothermie und Thrombolyse versus alleiniger Thrombolyse. Die Ergebnisse sind noch nicht bekannt.

## Nasale Hypothermie

Das „National Horizon Scanning Centre“ hat im Juli 2011 die Ergebnisse bisheriger randomisierter kontrollierter Studien<sup>3</sup> zusammengefasst. Derzeit gibt es keine Studien, die die Effektivität und Sicherheit von RhinoChill<sup>®</sup> mit den gegenwärtig verwendeten Standard- Kühlmethoden bzw. versus keiner Kühlung vergleichen.

Die einzige randomisierte kontrollierte Studie<sup>12</sup>, die 194 PatientInnen nach beobachtetem Herzstillstand untersuchte, kühlte 93 PatientInnen prähospital mit RhinoChill<sup>®</sup>, nach Übernahme an der Klinik wurden alle PatientInnen systemisch gekühlt. Die Zeitspanne bis zu einer Kerntemperatur von 34° wurde in der RhinoChill<sup>®</sup> Gruppe rascher erreicht als in der Kontrollgruppe, wobei zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden konnte. (RhinoChill: Medianwert 155 Minuten, Interquartilsabstand 124 bis 315; Kontrollgruppe: Medianwert 284 Minuten, Interquartilsabstand 172 bis 471 Minuten; p=0,13).

Die Rate an Wiederherstellungen der Spontanzirkulation (RhinoChill<sup>®</sup>-Gruppe: 38%, Kontrollgruppe: 43%, p=0,48); und der Rate an Entlassungen (RhinoChill<sup>®</sup>-Gruppe: 48%, Kontrollgruppe: 31%, p=0,26) und dem neurologisch intakten Überleben bei Entlassung (RhinoChill<sup>®</sup>-Gruppe: 34%, Kontrollgruppe: 21%, p=0,21) ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch hinsichtlich des kardiogenen Schocks als Todesursache, Länge des Spitals- bzw. Intensivaufenthaltes wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Hinsichtlich der angegebenen Entlassungsrate und der Rate an neurologisch intaktem Überleben wäre für eine statistische Signifikanz der Ergebnisse nach Berechnungen des EbM Ärztinformationszentrums

eine Studienpopulations-Gesamtzahl von 370-440 PatientInnen notwendig gewesen. An Nebenwirkungen wurden bei 13 PatientInnen eine weiße Verfärbung der Nasenschleimhaut angegeben, welche sich bei den insgesamt 5 wiederbelebten PatientInnen wieder zurückbildete. Bei drei PatientInnen wurde eine Epistaxis mit schwerer Blutung (Ein Patient hatte eine zugrundeliegende hepatale Koagulopathie) dokumentiert. Ein periorbitales Emphysem bildete sich innerhalb von 24 Stunden zurück.

Derzeit gibt es keine Studien, die die Effektivität und Sicherheit von RhinoChill® mit den in der Klinik üblichen Kühl-Methoden vergleichen.

# Suchstrategien

Suche bis 25.10.2011

## PubMed

- #8 Search ("Administration, Intranasal"[Mesh]) OR "Nasopharynx"[Mesh]
- #9 Search Nasopharynx\* (11433)
- #10 Search nasopharyngeal (27677)
- #12 Search #8 OR #9 OR #10 (37059)
- #20 Search "Hypothermia, Induced/instrumentation"[Mesh:NoExp] OR "Hypothermia, Induced/methods"[Mesh:NoExp] OR "Body Temperature/physiology"[Mesh] OR "Cold Temperature"[Mesh] (70135)
- #21 Search cooling OR cool\* (41467)
- #22 Search #20 OR #21 (104071)
- #23 Search #12 AND #22 (277)
- #30 Search "Emergency Medical Services/methods"[Mesh] OR "Cardiopulmonary Resuscitation/methods"[Mesh] OR "Heart Arrest/physiopathology"[Mesh] OR "Heart Arrest/therapy"[Mesh] OR "Stroke/therapy"[Mesh] OR "Stroke/physiopathology"[Mesh] (54873)
- #31 Search #23 AND #30 Sort by: Author (13)
- #32 Search #31 Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, English, German (3)
- #33 Search #31 Limits: Humans, English, German, Systematic Reviews (0)
- #42 Search nasal hypothermia (95)
- #43 Search #42 Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, English, German (9)
- #44 Search #42 (95)
- #45 Search #42 Limits: Humans, English, German, Systematic Reviews (1)
- #47 Search Transnasa\* OR transnasal OR nasa\* OR naso\* OR nas\* (158450)
- #48 Search #47 OR #12 (164764)
- #49 Search hypothermia (33719)
- #50 Search #49 OR #22 (129954)
- #51 Search #50 AND #48 (1325)
- #53 Search (intracerebral OR cerebral) AND (hemorrhag\* [tw] OR haemorrhag\* [tw]) (58287)
- #54 Search "Ischaemic insult\*" OR insult\* (23704)
- #55 Search #54 OR #53 OR #30 (132282)
- #56 Search #55 AND #51 Sort by: Author (30)

- #57 Search #56 Limits: Humans, English, German (18)
- #58 Search #56 Limits: Humans (18)
- #59 Search #56 Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial (12)

### **The Cochrane Library**

- #1 MeSH descriptor Administration, Intranasal explode all trees (1849)
- #2 MeSH descriptor Nasopharynx explode all trees (267)
- #3 nasopharyngeal (957)
- #4 Nasopharynx\* (418)
- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) (2997)
- #6 MeSH descriptor Hypothermia, Induced, this term only with qualifier: IS (25)
- #7 MeSH descriptor Hypothermia, Induced, this term only (611)
- #8 MeSH descriptor Body Temperature explode all trees (3005)
- #9 MeSH descriptor Cold Temperature explode all trees (1068)
- #10 cooling OR cool\* (1587)
- #11 (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) (5361)
- #12 (#5 AND #11) (96)
- #13 MeSH descriptor Emergency Medical Services explode all trees with qualifier: MT (253)
- #14 MeSH descriptor Cardiopulmonary Resuscitation explode all trees with qualifier: MT (174)
- #15 MeSH descriptor Heart Arrest explode all trees with qualifier: PP (53)
- #16 MeSH descriptor Heart Arrest explode all trees with qualifier: TH (349)
- #17 MeSH descriptor Stroke explode all trees with qualifier: TH (364)
- #18 MeSH descriptor Stroke explode all trees with qualifier: PP (773)
- #19 (#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18) (1710)
- #20 (#12 AND #19) (4)

# Referenzen

1. Weinhouse, G.L. and B.G. Young, Hypoxic-ischemic brain injury. UpToDate, 2011.
2. Oliveira-Filho, J. and W. Koroshetz, Initial assessment and management of acute stroke. UpToDate, 2011.
3. Centre, N.H.S., Rhinocill Intranasal cooling device for protective cooling the brain after a cerebral ischaemic event. News Brief, 2011.
4. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med, 2002. 346(8): p. 549-56.
5. Bernard, S.A., et al., Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med, 2002. 346(8): p. 557-63.
6. Arrich, J., et al., Cochrane corner: hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. Anesth Analg, 2010. 110(4): p. 1239.
7. Cheung, K.W., R.S. Green, and K.D. Magee, Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. CJEM, 2006. 8(5): p. 329-37.
8. Greer, D.M., et al., Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. Stroke, 2008. 39(11): p. 3029-35.
9. Reith, J., et al., Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. Lancet, 1996. 347(8999): p. 422-5.
10. Adams, H.P., Jr., et al., Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Circulation, 2007. 115(20): p. e478-534.
11. Patrick D. Lyden, M., The Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2/3 Trial (ICTuS2/3). <http://clinicaltrials.gov>, seit 2010.
12. Castrén, M., et al. (2010) Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). Circulation, 729-36.



## Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



## Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.