

# DIrect or Subacute COronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest – a prospective, randomized study

Akut kranskärlsröntgen efter hjärtstopp – en prospektiv,  
randomiserad studie – DISCO-studien

Clinicaltrials.gov No: NCT02309151

Sponsor: Institutionen för Kirurgiska Vetenskaper, Uppsala Universitet,  
Uppsala

Sponsorrepresentant: Professor Sten Rubertsson

Ansvarig prövare: Professor Sten Rubertsson

## Innehåll

1. Förkortningar.....	4
2. Signatursida .....	6
2.1 Sponsor.....	6
2.2 Koordinerande prövare .....	6
3. Sammanfattning .....	7
4. Introduktion/Bakgrund.....	8
5. Primär hypotes .....	10
5.1 Utfallsvariabler .....	10
6. Studiedesign .....	11
7. Substudier.....	11
8. Studiepopulation .....	12
8.1 Tidsplanering .....	12
8.2 Inklusionskriterier.....	12
8.3 Exklusionskriterier .....	12
8.4 Utträde ur studien.....	13
9. Metodbeskrivning .....	13
9.1 Kranskärlsröntgen och åtgärder .....	14
9.2 Protokoll för revaskularisering i gruppen randomiserad till omedelbar kranskärlsröntgen.....	14
9.3 Neurologisk uppföljning .....	15
9.4 Effektvariabler hjärtfunktion samt IVA-vård .....	15
10. Flödesschema .....	17
11. Genomförande .....	19
11.1 Screening .....	19
11.2 Randomisering.....	19
11.3 Provtagning och undersökningar .....	19
11.4 Uppföljning, överlevnad och neurologisk funktion .....	19
12. Säkerhet.....	19
13. Övrig behandling .....	20
14. Avbrytande av intensivvård.....	20
15. Patientformulär (CRF= "Case Report Form") .....	21
16. Monitorering .....	22
17. Källdata.....	22
18. Databearbetning, databearbetning och arkivering .....	23

19. Etiska överväganden.....	23
19.1 Medgivande.....	24
19.2 Avbrytande av studien.....	25
20. Statistiska överväganden.....	25
20.1 Bestämning av antal forskningspersoner .....	25
20.2 Statistisk analysplan .....	26
21. Patientförsäkring .....	28
22. Rapport och publicering .....	28
23. Styrgrupp .....	28
24. Referenser .....	29

## 1. Förkortningar

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ARB	Angiotensin Receptor Blockerare
CAB	Caregiver Burden Scale
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CPC	Cerebral Performance Scale
CRF	Case Report Form
EKG	Elektrokardiogram
EKO	Ekokardiografi
EMERGE	Fransk hjärtstoppstudie se ref.37
EPN	Etikprövningsnämnden
EQ5D-5L	Hälsorelaterad livskvalitet
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7-item scale
GCP	Good Clinical Practice
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS-E	Glasgow Outcome Scale- Extended
HLR	Hjärt- Lung-Räddning
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
ICH	International Conference on Harmonization
IES-R	Impact of event scale-Revised
IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
IVA	Intensivvårdsavdelning
LBBB	Left Bundle Branch Block (Vänstersidigt skänkelblock)
LINC	LUCAS In Cardiac Arrest
LUCAS	Mechanical Chest Compression System
LVEF	Left Ventricle Ejection Fraction
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory

MoCA	Montreal Cognitive Assessment
mRS	Modified Rankin Scale
NA	Not Applicable
ND	Not Done
NK	Not Known
NT-pro-BNP	Pro Brain Natriuretic Peptide
PCI	Percutan Coronar Intervention (Ballongvidgning)
PEARL	Amerikansk hjärtstoppstudie se ref. 36
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
PUL	Personuppgiftslagen
Q2	Andra kvartalet
QALY	Kvalitetsjusterade levnadsår
ROSC	Return of Spontaneous Circulation (Återkomst av spontan cirkulation)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SHCQ	Somatic Health Complaints Questionnaire
STEMI	ST-elevation Myocardial Infarction (Hjärtinfarkt med förhöjd ST-sträcka på EKG)
TSQ	Two Simple Questions
TTM	Target Temperature Management
UCR	Uppsala Clinical Research Center



### 3. Sammanfattning

Syftet med denna prospektiva randomiserade multicenterstudie är att hos patienter som drabbats av ett hjärtstopp utanför sjukhus och inte har tecken till ST-höjningsinfarkt (STEMI) på akut EKG efter lyckad återupplivning, undersöka huruvida omedelbar kranskärlsröntgen (inom 120 minuter) med en fördefinierad strategi för revaskularisering ger en ökad 30 dagars överlevnad jämfört med sen kranskärlsröntgen med möjlighet till efterföljande revaskularisering (efter tre dygn).

Sekundära syften är att undersöka om denna behandlingsstrategi ökar överlevnaden samt förbättrar den neurologiska funktionen upp till 6 månader efter hjärtstopp. Vidare kommer hemodynamiska parametrar, inklusive hjärtfunktion utvärderat med ekokardiografi och biomarkörer samt relation mellan EKG-mönster och fynd/åtgärder vid kranskärlsröntgen att analyseras. Patienternas livskvalitet kommer att utvärderas vid sex månader och hälsoekonomiska analyser av interventionen kommer att göras. Omfattande neurokognitiva och sjukdomsspecifika instrument (enligt separat stycke i protokollet) kommer att analyseras och presenteras.

I studien har en pilotfas för bedömning av feasibility genomförts där 80 patienter har randomiserats till omedelbar angiografi inom 120 minuter eller till icke akut kranskärlsröntgen (ej de första tre dygnen).

I studien ingår 1006 patienter inklusive patienter inkluderade i pilotfasen. Samtliga svenska universitetssjukhus och större central- och länssjukhus med tillgång till kranskärlsröntgen beräknas delta i studien. Studien beräknas starta i april 2018. Inklusionstiden beräknas till 3-4 år och den totala studieperioden till 3,5-4,5 år.

Inklusionskriterier:

- Bevitnat hjärtstopp utanför sjukhus
- Återkomst av bärande cirkulation (ROSC) > 20 minuter
- Möjlighet att kranskärlsröntgen skall kunna genomföras inom 120 minuter från randomisering

Exklusionskriterier:

- Patientålder < 18 år
- Uppenbar extrakardiell genes till hjärtstopp såsom trauma, blödningschock, och/eller asfyxi (exempelvis drunkning, kvävning, hängning, exponering för brandrök)
- Terminalt sjuk patient med en förväntad överlevnad kortare än 1 år

- Patienter med ST-höjning på första EKG\* (patienter med uttalade anteriora ST-sänkningar med misstanke om pågående bakväggsinfarkt ska handläggas som ST-höjning och ej inkluderas i studien)
- Känd graviditet
- Vaken patient Glasgow Coma Scale >8

\*Definierat som ST höjning på  $\geq 0.2$  mV i två avgränsade avledningar i V1-V3 eller  $\geq 0.1$  mV i övriga avledningar

Primärt utfallsmått är överlevnad 30 dagar efter hjärtstoppet.

## 4. Introduktion/Bakgrund

Varje år drabbas ca 10 000 personer i Sverige av hjärtstopp utanför sjukhus. I cirka 5000 av dessa fall påbörjas behandling och drygt 1 000 av dessa läggs in levande på sjukhus. Efter 1 månad från hjärtstoppet är överlevnaden endast 11 % vilket motsvarar ca 600 överlevande patienter/år<sup>1</sup>. Svenska hjärt-lungräddningsregistret för hjärtstopp utanför sjukhus har sedan 1992 samlat data och fram till sekelskiftet låg 1-månadsöverlevnaden på 4-5 %. Under den senaste 10 årsperioden har vi sett en ökande överlevnad och orsakerna till detta kan vara flera. Utanför sjukhus har det i huvudsak skett förändringar i och med att fler är utbildade i hjärtlungräddning (HLR) och allt fler patienter får behandling med HLR av lekmän innan ambulans finns på plats. En ökad spridning av hjärtstartare ute i samhället samt utlarmning av räddningstjänst och polis i vissa delar av landet har sannolikt också bidragit. Behandlingen av patienter som når sjukhus där lyckad återupplivning har skett har genomgått stora förändringar under samma tidsperiod. Vården genomförs idag till en början med mer strikta protokoll på intensivvårdsavdelning. Hypotermibehandling med måltemperatur 32-34 grader har tidigare visats minska mortalitet efter hjärtstopp<sup>2,3</sup> medan en senare större studie inte påvisat någon skillnad i kliniskt utfall vid måltemperatur 36 grader jämfört med 33 grader.<sup>4</sup> Detta har lett till att de senaste internationella riktlinjerna rekommenderar temperaturkontroll mellan 33-36 grader första dygnet efter Return of Spontaneous Circulation (ROSC) och undvikande av feber.<sup>5</sup> En annan sannolikt bidragande orsak till den ökande överlevnaden är en mer aktiv kardiologisk behandling med betablockerare, Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) och tidig kranskärlsröntgen med percutan coronar intervention (PCI) som visat sig positivt i ett antal studier<sup>6-10</sup>. Dessa studier har dock inte varit prospektivt randomiserade studier utan samlat data retrospektivt eller i register med ett annat primärt fokus.



Idag rekommenderas kranskärlsröntgen och eventuell PCI i samband med lyckad återupplivning efter hjärtstopp på samma indikationer som vid akut ST-höjningsinfarkt där ST-höjning med hög sannolikhet indikerar en akut ocklusion av ett kranskärl. Vidare betraktas nytillkommet vänstersidigt skänkelblock (LBBB) eller hemodynamisk instabilitet också som en indikation för akut kranskärlsröntgen. Studier av värdet av akut kranskärlsröntgen hos patienter utan ST-höjning på EKG efter hjärtstopp uppvisar delvis motstridiga resultat<sup>11</sup>. Trots detta rekommenderar man i ett konsensusdokument från European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions att kranskärlsröntgen ska utföras omedelbart vid ST-höjning och övervägas inom två timmar efter hjärtstoppet hos patienter utan ST-höjning på EKG men med känd eller misstänkt kranskärlssjukdom<sup>12</sup>. I klinisk praxis genomgår den absoluta majoriteten hjärtstoppspatienter med ST-höjning på EKG omedelbar primär PCI. På merparten av sjukhus i Sverige och Europa genomgår dock patienter utan ST-höjning på EKG efter ROSC i nuläget ej rutinmässigt akut kranskärlsröntgen då det saknas stöd för denna strategi från randomiserade studier och ingen rekommendation finns för rutinmässig akut kranskärlsröntgen i internationella kliniska riktlinjer. Det är dock tydligt visat att patienter som inte uppvisar akuta ST-höjningar på EKG i en hög andel har förträngningar på kranskärlen<sup>7, 13, 14</sup>. Majoriteten av patienter med hjärtinfarkt utan hjärtstopp har inte ST-höjning på EKG och akut bestående kranskärlsocklusion utan subtotal eller övergående ocklusion. Patienter med en sådan s.k. icke ST-höjningsinfarkt med hög klinisk risk bör enligt gällande rekommendationer genomgå kranskärlsröntgen inom 24 timmar. Huruvida patienter med icke ST-höjningsinfarkt som orsak till hjärtstopp skall genomgå kranskärlsröntgen akut eller ej är fortfarande vetenskapligt ytterst oklart<sup>6, 7, 9</sup>. Tidigare studier har dock inte genomförts i form av prospektivt randomiserade studier och bedöms därför ha ett begränsat bevisvärde<sup>6, 7</sup>.

Patienter som återupplivas och därefter vårdas på sjukhus med bärande cirkulation efter hjärtstopp avlider till stor andel av hjärnskador från i första hand ischemi och dålig/obefintlig cerebral cirkulation under pågående cirkulationsarrest men även från den reperfusionsskada som uppstår i samband med att man återfår cirkulation i vävnader och organ som utsatts för ischemi. Vidare ses vid en ofullständig och sen revaskularisering en pumpfunktionsskada med ett sviktande hjärta. En tidig intervention på kranskärlen skulle på såväl kort som lång sikt kunna tänkas ge en förbättrad pumpförmåga för hjärtat och på så sätt förbättra såväl hjärtats som hjärnans förutsättningar till återhämtning. Även en tidig kranskärlsröntgen som visar kranskärl utan signifikanta stenoser ger värdefull information eftersom man då kan avstå ifrån att sätta in potentiellt farlig medicinering, t ex antikoagulantia, med ibland svåra blödningskomplikationer. Fortsatt utredning kan då också koncentreras till att hitta andra orsaker till hjärtstoppet än ischemisk hjärtsjukdom. En direkt transport av patienten till PCI-centra innebär utöver snabb revaskularisering, också möjligheten till andra invasiva behandlingar som temporär pacemaker, aortaballongpump och vänsterkammars-assist. Dessutom innebär det ofta en överföring av patienten från ett länsdelssjukhus till ett regionsjukhus ofta med tillgång till thoraxkirurgi.

Det är även viktigt att utöver kort och långtidsöverlevnad även bedöma neurokognitiv funktion hos dessa patienter som överlever ett hjärtstopp för att få mer information om livskvalitet och hälsoekonomi. Detta är inte möjligt att bedöma redan efter 30 dagar utan kräver en längre uppföljning samt innefattar även patienternas närstående<sup>15, 16</sup>.

## 5. Primär hypotes

En strategi med kranskärlsröntgen inom 120 minuter hos patienter med hjärtstopp utan ST-höjningar på första EKG efter ROSC förbättrar 30 dagarsöverlevnaden jämfört med en strategi där omedelbar kranskärlsröntgen ej utförs. Patienter som randomiserats till sen strategi av kranskärlsröntgen ska en sådan ej genomföras under de första 3 dyggen. Därefter kan kranskärlsröntgen genomföras om detta anses indicerat av ansvarig läkare.

### 5.1 Utfallsvariabler

#### PRIMÄR UTFALLSVARIABEL:

1. 30-dagarsöverlevnad

#### SEKUNDÄRA UTFALLSVARIABLER:

1. Överlevnad med god neurologisk funktion vid 30 dagar (utvärderad med CPC och mRS)
2. Överlevnad vid utskrivning från intensivvårdsavdelning och 6 månader
3. Överlevnad med god neurologisk funktion vid utskrivning från intensivvårdsavdelning (CPC och mRS) och 6 månader (CPC, mRS samt GOS-E)
4. Hjärtfunktion mätt med ekokardiografi vid 72 timmar samt efter 6 månader, se stycke 9.4.
5. Neurologisk och kognitiv funktion, depression och ångest, hälsorelaterad livskvalitet och fatigue värderat blindat samt närståendes situation vid 6 månader. Samtliga deltagande centra följer upp patienterna med ett baspaket vid 6 månader. Se avsnitt 9.3. Ett utökat uppföljningspaket vid 6 månader genomförs vid de centra som har möjlighet till detta (avsnitt 9.3). Merparten av resultaten från uppföljningen vid 6 månader kommer att publiceras i separat artikel. De patienter som genomgår den utökade uppföljningen kommer att ingå i en substudieanalys.

6. Hemodynamiska parametrar under vårdtiden på intensivvårdsavdelning, inklusive behov av vasopressor/inotropi, mekaniskt stöd och laktatclearance. Merparten av dessa parametrar planeras att presenteras i separat artikel.
7. EKG-fynd kopplat till angiografiska fynd och åtgärder vid eventuell PCI (dvs hur ser sambandet ut mellan EKG efter ROSC och fynd vid efterföljande kranskärlsröntgen). Akut 12-avlednings EKG tas i ambulansen eller på akutmottagningen innan randomisering och ställs i relation till de fynd som hittas vid kranskärlsröntgen och uppföljande biomarkörer. Denna analys kommer att inkludera samtliga patienter men presenteras i separat artikel.

## **6. Studiedesign**

Denna studie är en öppen prospektivt randomiserad studie med blindad värdering av primära och sekundära utfallsvariabler. Multicenterstudie på nationell nivå med möjlighet till expansion med internationella centra. Studien kommer att innefatta 1006 patienter utan ST-höjning på EKG efter lyckad återupplivning efter hjärtstopp. Inklusion av patienter beräknas pågå 3-4 år. Analys av primära och sekundära utfallsvariabler av patienter som redan inkluderats i en pågående pilotfas av studien (se stycke 9) kommer att ske tillsammans med analysen av samtliga patienter i huvudstudien.

## **7. Substudier**

För beskrivning av sekundära variabler, substudier samt delar av resultatet som kommer att analyseras och publiceras i separata artiklar, se avsnitt 5.

## 8. Studiepopulation

Forskningspersonerna i detta projekt är de patienter som drabbas av hjärtstopp utanför sjukhus i upptagningsområdena för majoriteten av svenska universitetssjukhus och större central- och länssjukhus med tillgång till kranskärlsröntgen.

### 8.1 Tidsplanering

- Start april 2018
- Planerad rekryteringsperiod: Ca 3-4 år

### 8.2 Inklusionskriterier

- Bevitnat hjärtstopp utanför sjukhus
- Återkomst av bärande cirkulation (ROSC) > 20 minuter
- Möjlighet att kranskärlsröntgen skall kunna genomföras inom 120 minuter från randomisering.

### 8.3 Exklusionskriterier

- Patientålder < 18 år
- Uppenbar extrakardiell genes till hjärtstopp såsom trauma, blödningschock, och/eller asfyxi (exempelvis drunkning, kvävning, hängning, exponering för brandrök)
- Terminalt sjuk patient med en förväntad överlevnad kortare än 1 år
- Patienter med ST-höjning på första EKG\* (patienter med uttalade anteriora ST-sänkningar med misstanke om pågående bakväggsinfarkt ska handläggas som ST-höjning och ej inkluderas i studien)

- Känd graviditet
- Vaken patient GCS >8

\*Definierat som ST höjning på  $\geq 0.2$  mV i två avgränsade avledningar i V1-V3 eller  $\geq 0.1$  mV i övriga avledningar

#### 8.4 Utträde ur studien

Patienten kan avsluta sitt deltagande i studien när som helst utan att detta medför några som helst konsekvenser för hans/hennes fortsatta behandling. Interventionen kommer då normalt redan att vara avslutad, men patienten kan tacka nej till fortsatt datainsamling. Mortalitet under 6 månader kommer dock att följas för alla randomiserade patienter, se 19.1 Medgivande.

## 9. Metodbeskrivning

Studien har föregåtts av en pilotfas där totalt 80 patienter har inkluderats och randomiserats. Pilotfas och huvudstudie är registrerade på [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT02309151 (pilotfas) samt NCT02309151 (huvudstudie) Studien är en öppen prospektiv randomiserad multicenterstudie med registeruppföljning där hjärtstopp utanför sjukhus utan ST-höjning på EKG efter ROSC randomiseras till antingen omedelbar kranskärlsröntgen med eventuell intervention eller icke rutinmässig akut kranskärlsröntgen inom de tre första dygnet. Randomisering kan ske omedelbart efter EKG tagits i samband med första medicinska kontakt men kommer vanligen att ske efter att patienten anlärt till akutmottagningen. Beslutsgrundande EKG kan vara ambulans-EKG eller första EKG taget på sjukhus. Randomisering sker via en webbaserad randomiseringsmodul ([discorand.com](https://discorand.com)).

Studien randomiserar till följande studiegrupper:

1. **Omedelbar kranskärlsröntgen** - Kranskärlsröntgen ska genomföras så snart som möjligt efter randomisering och bedömd att kunna ske inom 120 min. När kranskärlsanatomin är kartlagd tas beslut om eventuell intervention med PCI enligt fördefinierat protokoll för revaskularisering (se nedan) och begränsas till förmodad infarktskyldig lesion (culprit lesion) vid det akuta PCI tillfället. Kompletterande ytterligare revaskularisering kan övervägas på kliniska grunder vid ett senare tillfälle.

2. **Ej omedelbar kranskärlsröntgen** - Icke rutinmässig akut kranskärlsröntgen.

Kranskärlsröntgen i denna grupp bör dock genomföras som tidigast efter 3 dagar från hjärtstoppet, vilket är förenligt med nuvarande klinisk praxis. Om kranskärlsröntgen genomförs och den lokala PCI-operatören beslutar om intervention skall denna genomföras enligt lokala riktlinjer. Om en patient uppvisar cirkulatorisk instabilitet, allvarliga kammararytmier eller nytillkomna ST-höjningar kan man genomföra kranskärlsröntgen och eventuell PCI tidigare än 3 dagar från hjärtstoppets inträffande.

### 9.1 Kranskärlsröntgen och åtgärder

Beskrivning av principen för kranskärlsröntgen inklusive när denna får genomföras i de randomiserade grupperna görs under avsnitt 9 ovan. Revaskularisering görs enligt fördefinierat protokoll som beskrivs nedan. Angiografiska fynd, eventuella åtgärder vid PCI samt eventuella komplikationer kommer att följas upp.

### 9.2 Protokoll för revaskularisering i gruppen randomiserad till omedelbar kranskärlsröntgen

När kranskärlsröntgen är genomförd och kranskärlsanatomin är kartlagd tar PCI-operatör beslut om eventuell PCI enligt nedanstående:

- Primärt PCI mot förmodad culprit lesion.
- PCI bör **ej** utföras mot eventuellt förekommande ytterligare angiografiskt signifikanta stenoser under den akuta angiografin. Med signifikant stenos avses förändringar >50% bedömd av operatören. Dessa kan utvärderas med flödesmätning inför eventuell åtgärd i ett senare skede<sup>17</sup>.
- Om CABG bedöms vara den bästa revaskulariseringmetoden skall detta genomföras enligt respektive sjukhusrutin. Dessa patienter följs inom ramen för studien.
- Om kranskärlsröntgen inte påvisar några signifikanta stenoser eller stenoser som ej är åtkomliga för intervention skall PCI ej utföras. Detta gäller oberoende av behandlingsgrupp.
- Alla patienter ska behandlas inom ramen för riktlinjer med adekvat antitrombotisk behandling under ingreppet med tanke på balansen mellan effekt och säkerhet i denna högrisk patientgrupp. Sekundärt förebyggande läkemedel såsom betablockerare, ACE-hämmare/ARB och statiner bör ges i enlighet med internationella riktlinjer. Annan interventionell behandling (exempelvis pacemaker, aortaballong terapi eller vänsterkammare assist) kan användas efter bedömning av den lokala interventionisten.

Samtliga patienter skall få intensivvård enligt sedvanliga rutiner utarbetade av sjukhuset där patienten vårdas för behandling efter hjärtstopp. Där ingår mekanisk ventilation, sedering, reglering av blodtryck samt temperaturreglering.

### 9.3 Neurologisk uppföljning

Uppföljning görs i samband med utskrivning från IVA samt vid 30 dagar och 6 månader efter hjärtstoppet enligt flödesschema nedan.

Alla patienter som överlevt hjärtstoppet inkluderas i den neurologiska basuppföljningen. Samtliga studieorter kommer även erbjudas att genomföra en utökad neurologisk uppföljning av patienterna samt inkludera närståendes situation och belastning. Uppföljning vid 30 dagar samt 6 månader görs av personal blindad för randomiseringsgrupp. Uppföljande personal ska ej ha kännedom om vilken behandling patienten randomiserats till. Då patienten har kännedom om vilken behandling som givits undviks samtal om eventuell kranskärlsröntgen vid uppföljningarna för att hålla blindningen så långt som möjligt.

**Basuppföljning:** I basuppföljningen klassificeras patienternas neurologiska funktion enligt Cerebral performance categories (CPC) scale<sup>18</sup>, Modified ranking scale (mRS)<sup>19</sup> och Glasgow Outcome Scale–Extended (GOS-E)<sup>20</sup>. För att skatta sin kognitiva funktion och sitt behov av hjälp med vardagsaktiviteter besvarar patienterna Two Simple Questions (TSQ)<sup>21, 22</sup> Anhöriga besvarar en modifierad Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE-CA)<sup>23, 24</sup> med detaljerade frågor kring hur kognitiv funktion i vardagsaktiviteter har förändrats efter hjärtstoppet. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)<sup>25</sup> och Symbol Digit Modalities Test (SDMT)<sup>26</sup> används som test på generell kognitiv förmåga respektive mental processhastighet. Patienterna rapporterar sin självupplevda hälsorelaterade livskvalitet med EuroQol (EQ5D-5L)<sup>27, 28</sup>. Eventuella sjukdomsspecifika symtom utvärderas med Somatic Health Complaints Questionnaire (SHCQ)<sup>30</sup>

**Utökad uppföljning:** I den utökade uppföljningen ingår en bedömning av fatigue med Multidimensional Fatigue Inventory (MFI 20)<sup>29</sup>. För att bedöma patienternas grad av depression och ångest används Patient Health Questionnaire 9 (PHQ 9)<sup>31</sup> och Generalised Anxiety Disorder 7-item scale (GAD 7)<sup>32</sup>. För att utvärdera närståendebelastning besvarar närstående vid 6 månader Caregiver burden scale (CBS)<sup>33</sup> Impact of event scale-Revised (IES-R)<sup>34, 35</sup> och EuroQol hälsa (EQ5D-5L)<sup>27, 28</sup>

### 9.4 Effektvariabler hjärtfunktion samt IVA-vård

Systolisk vänsterkammarmfunktion bedöms genom ekokardiografi vid fördefinierade tidsintervall (se flödesschema). Systolisk vänsterkammarmfunktion skattas genom vänster

kammarens ejektionsfraktion, LVEF, när patienten befinner sig på IVA. Efter 6 månader kommer även global strain beräknas och regional vänsterkammarrörlighet skattas genom regional strain. Ett antal variabler för att utvärdera hemodynamik och intensivvård kommer att följas. Detta innefattar måltemperatur och när denna uppnåtts, blodgaser första dygnet för senare analys av laktatclearance samt behov av vasoaktiva läkemedel. Urinproduktion och eventuellt behov av dialys samt förekomst av mekaniskt cirkulationsstöd följs. Vidare kommer dagligt EKG på IVA att kontrolleras.



## 10. Flödesschema

Besök nr:	1	2	3	4	5
Besök/ månad nr: →	0	Utskrivning IVA	Utskrivning från sjukhus	1 mån	6 mån
Informerat samtycke	X		X		
Inklusions/exklusionskriterier	X				
EKG (beskrivning av specifika EKG-fynd)	X				
Randomisering	X				
Prehospitala omständigheter, tid till ROSC, bevittnat, bystander HLR	X				
Kranskärlsröntgen/ sedvanlig behandling (inklusions tid till eventuell kranskärlsröntgen i bägge grupperna)	X				
Komplikationer (huvudsakligen angiografi-/PCI-relaterade)		X			
Samtidig behandling (antiarytmika, sedering, smärtlindring, muskelrelaxantia samt antikoagulantia/trombocythämning givet upp till 96 h efter inklusion.		X			
Sjukdomshistoria/komorbiditet	X				
Blodprover (huvudsakligen rutinprover för möjlighet till analys av SOFA-score samt njurfunktion), biomarkörer (Troponin, NT-proBNP)	X				X
Daglig värdering av IVA-parametrar, laktatnivåer dygn 1, behov av vasoaktivt stöd, medvetandegrad, dialysbehov med mera.		X			
Hjärt-EKO , 72 h samt 6 månader	X				X
Basuppföljning, Skattningsskalor för funktionsnivå		CPC, mRS (vid utskrivning)		CPC mRS	CPC mRS GOS-E
Basuppföljning,Skattning av funktion-Patient					TSQ

					SHCQ
Basuppföljning,Skattning av kognition-Närstående	IQCODE				IQCODE
Basuppföljning,Kognitiv testning					MoCA SDMT
Basuppföljning, Hälsorelaterad livskvalitet				EQ5D-5L	EQ5D-5L
Utökad uppföljning, Patient					MFI-20 PHQ9 GAD-7
Utökad uppföljning, Närstående					CBS EQ5D-5L IES-R

## **11. Genomförande**

### 11.1 Screening

Omedelbart efter att EKG tagits och bedömts för förekomst eller avsaknad av ST höjning utvärderas patienten för inklusion i studien. Detta görs vanligen när patienten anlärt till akutmottagningen men kan även göras prehospitalt.

### 11.2 Randomisering

Öppen randomisering sker omedelbart efter EKG tagits, senast vid ankomst till sjukhus. Se avsnitt 9

### 11.3 Provtagning och undersökningar

Biomarkörer, EKG och ekokardiografi görs enligt fördefinierat protokoll (se flödesschema).

### 11.4 Uppföljning, överlevnad och neurologisk funktion

Uppföljning görs i samband med utskrivning från IVA samt vid 1 och 6 månader efter hjärtstoppet enligt flödesschema, se avsnitt 10.

## **12. Säkerhet**

Dokumentering av säkerhet för de båda behandlingsstrategierna har skett i pilotfasen. I studien sker fortsatt avvikelserapportering enligt gängse klinisk rutin på samtliga studieorter. Eventuella komplikationer till kranskärlsröntgen/PCI dokumenteras i CRF för senare analys.

## 13. Övrig behandling

All annan medicinsk behandling ges efter bedömning av ansvarig läkare för patienten och i enlighet med de medicinska behoven. Det gäller exempelvis behandling av hjärtsvikt, överledningsstörningar, arytmier samt hyper- och hypotension. För studien viktiga mediciner, det vill säga antiarytmika, sederung, smärtlindring, muskelrelaxantia samt antikoagulantia/trombocythämning kommer att dokumenteras i "concomitant medication" form och ges helt enligt gällande riktlinjer. Detta gäller läkemedel som ges under de första 96 timmarna efter inklusion.

## 14. Avbrytande av intensivvård

Patienter inkluderade i DISCO-studien kommer att behandlas i enlighet med internationella rekommendationer för vård efter hjärtstopp vad gäller neurologisk prognosbedömning och eventuellt avbrytande av intensivvård på grund av en förmodat svår hjärnskada med dålig prognos för neurologisk återhämtning. Protokollet för avbrytande av intensivvård nedan är framtaget för TTM2-studien och anpassat för DISCO-studien efter överenskommelse med studieansvariga. Protokollet följer till största delen Svenska HLR-rådets uppdaterade rekommendationer från 2017.<sup>36</sup>

Alla inkluderade patienter kommer att behandlas med aktiv vård/intensivvård minst 96 timmar efter randomisering. Det finns två undantag från detta enligt nedan:

- Studiedeltagare hos vilka fortsatt behandling anses oetisk på grund av irreversibel organsvikt, tidigare komorbiditet eller andra identifierade och registrerade orsaker
- Studiedeltagare som konstaterats hjärndöda, dessa kommer att klassificeras som avlidna och ej som avbrytande av livsuppehållande behandling

Enbart antagande om en dålig neurologisk prognos anses inte tillräckligt för att avbryta intensivvård tidigare än 96 timmar efter randomisering. Efter att prognostisering utförts, tillåts avbrytande av intensivvård på grund av förmodat dåligt neurologiskt utfall om A, B och C-kriterierna enligt nedan är uppfyllda.

Deltagare med oklar prognos vid 96 timmar efter randomisering ska undersökas dagligen och avbrytande av intensivvård kan övervägas om den neurologiska funktionen inte förbättras och metabola/farmakologiska orsaker till medvetandesänkning uteslutits. Om ett

beslut om avbrytande av intensivvård fattas, registreras tidpunkten och skälen för beslutet. Understödjande terapi, inklusive intensivvård, kan dock förlängas oavsett utfallet av den neurologiska prognosbedömningen om den behandlande läkaren så beslutar.

### **Kriterier för sannolikt dåligt neurologiskt utfall**

För att fastställa ett sannolikt dåligt neurologiskt utfall vid 96 timmar efter randomisering eller senare skall följande kriterier (A, B och C) vara uppfyllda:

- A. Metabol påverkan av sederande läkemedel eller allvarlig organsvikt i lever eller njurar har uteslutits.
- B. Inget eller sträckande motoriskt svar på smärta (RLS 7-8, FOUR-M 0-1)
- C. Minst två av följande undersökningsfynd:
  - Bilateral avsaknad av pupill- och cornealreflexer
  - Bilateral avsaknad av SSEP N20-svar
  - Diffus anoxisk hjärnskada på DT eller MRT
  - Dokumenterat myoklont status inom 48 timmar efter randomisering
  - Höga nivåer av serum NSE enligt lokala riktlinjer
  - EEG med högmalignt mönster utan observerad reaktivitet för ljud eller smärta. Till högmaligna mönster räknas<sup>37</sup>:
    1. Suppressed background (amplitude <10mV, 100% of the recording) without discharges.
    2. Suppressed background with superimposed continuous periodic discharges.
    3. Burst-suppression (periods of suppression with amplitude <10mV constituting 50% of the recording) without discharges.
    4. Burst-suppression with superimposed discharges.

## **15. Patientformulär (e-CRF= "electronic-Case Report Form")**

Alla frågor i e-CRF måste besvaras. Om någon fråga inte kan besvaras kryssa i/ alternativt skriv ND=not done, NA= Not applicable eller NK= not known. Om frågan är obligatorisk måste en "annotation" göras för att förklara varför ett värde saknas alternativt ligger utanför gränsvärden. Eventuella korrigeringar i pappers CRF stryks över, dateras och signeras och skriv den korrekta informationen bredvid.

## 16. Monitorering

Monitorering av studien kommer, enligt överenskommelse med ansvarig prövare/sponsor, att genomföras av monitor från Akademiska sjukhuset eller personal från UCR i enlighet med Good Clinical Practice (GCP). Sekretessförbindelse kommer att upprättas på alla deltagande siter. I dessa godkänner ansvarig för patientjournalerna att monitorn kan gå in och granska källdata.

En oberoende monitor kommer att kontrollera följande;

- Att protokollet följs.
- Att rekrytering och inkludering av patienter i studien går enligt studieplanen.
- Att korrekt data samlas in i för studien framtagna "Case Report Form" – CRF.
- Att resurser finns tillgängliga för genomförande av studiens alla delar.

Ansvarig prövare/sponsor ska se till att monitor har tillgång till CRF, patientjournal samt original av laboratoriedata etcetera för att säkerställa att rätt data är dokumenterad för studien, utan att äventyra patientens integritet. Monitoreringen beskrivs i en separat monitoreringsplan

## 17. Källdata

Data i patientformuläret-CRF kontrolleras. De patientdata som finns i CRF måste överensstämja med de data som är skrivna i källdata, ett formulär, "Origin of source data", där källdata definieras, upprättas på varje studieort.

## 18. Dätinsmning, dätbebetning och arkivering

En databas upprättas och sköts av studieansvariga. Patientens namn och personnummer ersätts i databasen med en kod. En nyckel med koden gentemot patientens födelsedata förvaras inlåst av respektive klinik. Informationen kan därför inte härledas till patienten av någon obehörig person. Ansvarig för databasen är en styrgrupp ledd av professor Sten Rubertsson som är huvudprövare. Resultaten kommer att redovisas endast på statistisk gruppnivå. Dätinsmning görs av forskningssjuksköterskor. Alla studiedokument kommer att förvaras säkert för att obehöriga ej ska komma åt information om patienter. Insamlade data kommer att kompletteras med registerdata från SWEDEHEART. Datauttag från SWEDEHEART görs av personal på UCR. För detta ändamål kommer personnummerlistorna från respektive klinik att sammanställas och överföras till UCR av huvudprövaren. Hantering av forskningspersonens uppgifter regleras av dataskyddsförordningen (GDPR). Ansvarig för personuppgifter är Forskningshuvudmannen, Uppsala universitet. Enligt GDPR har forskningspersonen rätt att kostnadsfritt begära utdrag på de uppgifter som samlats in, samt få eventuella felaktigheter korrigerade.

## 19. Etisk överväganden

Det finns flera skäl till varför hjärtstoppspatienter bör kunna inkluderas i vetenskapliga studier. Vid hjärtstopp utanför sjukhus är dödligheten ca 90% och det finns därför såväl humanitära som vetenskapliga skäl att sträva efter att förbättra överlevnaden. Denna patientgrupp riskerar annars att bli diskriminerad från möjligheten till en förbättrad prognos och vård, i sig en oetisk handling.

Alla patienter som vårdas på intensivvårdsavdelning med hjärtstopp kommer efter 72 timmar att utvärderas neurologiskt för att bedöma hur den fortsatta vården kommer att se ut. Den aktiva intensivvården kan i vissa fall komma att avslutas tidigare än 72 timmar om det visar sig att patienten har en terminal sjukdom.

Ett hjärtstopp utanför sjukhus är en medicinsk nödsituation. Etiskt tillstånd finns för studien från Etikprövningsnämnden i Stockholm (2014/1139-31/2, 2017/990-32). Studien utförs i överensstämmelse med gällande Helsingforsdeklaration.

## 19.1 Medgivande

Enligt Helsingforsdeklarationen, måste en patient/forskningsperson ge ett skriftligt medgivande till att delta i en klinisk studie, innan någon studierelaterad åtgärd utförs på patienten/forskningspersonen.

Det finns alltsedan 2013 ett tillägg till denna deklaration som särskilt belyser förhållningssättet för forskning som omfattar personer som är fysiskt eller mentalt inkapabla att lämna samtycke, till exempel medvetlösa patienter, får genomföras endast om det fysiska eller mentala tillståndet som omöjliggör lämnande av informerat samtycke undantagslöst karakteriserar den grupp som är föremål för studien. Under sådana omständigheter måste läkaren begära informerat samtycke från den rättsligt behörige ställföreträdaren. Om någon sådan ställföreträdare inte finns tillgänglig och forskningen inte kan skjutas upp, får studien fortsätta utan informerat samtycke förutsatt att de särskilda skälen för att inkludera personer med tillstånd som gör dem oförmögna att lämna informerat samtycke har angetts i försöksprotokollet och studien har godkänts av forskningsetisk kommitté. Samtycke till fortsatt deltagande i studien måste så snart som möjligt inhämtas från individen eller från dennes rättsligt behörige ställföreträdare.

Hjärtstopp är det mest akuta medicinska tillstånd en person kan drabbas av. Chansen att överleva detta tillstånd är mycket låg då endast 8-11 % överlever. Att behandlingen med avancerad hjärt-lungräddning inte fördröjs är av största vikt för att patienten ska kunna återfå egen cirkulation. Hos de patienter som återfår egen cirkulation vidtar nästa behandlingsfas med stabilisering av cirkulationen, utvärdering av EKG samt transport till sjukhus. I denna situation kan informerat samtycke inte inhämtas från forskningspersonen som är medvetlös. Hjärtstoppet bevitnas ibland av nära anhöriga, vilka i regel är väldigt chockade och det är inte etiskt försvarbart i denna situation att be om ett samtycke för inklusion i en vetenskaplig studie. Detta kommer sannolikt att fördröja behandlingen av patienten. Ofta finns heller ingen nära anhörig på platsen för hjärtstoppet.

Information om studien (skriftlig och muntlig) kommer därför enligt ovan så fort det är praktiskt möjligt att ges till närstående samt till de forskningspersoner som återfår medvetandet och kan tillgodogöra sig informationen. Ett skriftligt informerat samtycke för fortsatt deltagande i studien kommer att inhämtas från varje forskningsperson eller en närstående om forskningspersonen avlider eller inte kan ge samtycke på grund av nedsatt kognitiv funktion. Informationen innehåller syftet med studien, vilka metoder som kommer att användas, de eventuella risker och följder som forskningen kan medföra samt vem som är forskningshuvudman (se bilaga). I informationen framgår vidare att detta beslut närsomhelst kan omvärderas av forskningspersonerna eller närstående vilket innebär att ingen fortsatt uppföljning för denna patient kommer att ske. Ingen ytterligare data förutom mortalitetsdata (som kommer inhämtas för samtliga randomiserade patienter) kommer då att inhämtas. Om en patient av misstag lämnar sjukhuset utan att fått information kommer



patienten att kontaktas så snart som möjligt. Patienten kommer att följas i studien så länge den inte tackat nej till vidare deltagande.

Detta är enligt ett tillägg i Helsingforsdeklarationen ett vanligt tillvägagångssätt vid studier (nationellt och internationellt) där forskningspersonerna inte kan ge medgivande till deltagande i studien i samband med inklusionen. Forskarna som leder denna studie har stor erfarenhet av att bedriva forskning på patientgruppen som har drabbats av hjärtstopp utanför sjukhus. Möjligheten att följa upp offentligt rapporterad levnadsstatus för patienter som gått ur en klinisk studie är etablerad praxis och är viktig för tillförlitligheten av denna studie, där möjligheten att gå ur studien kan vara villkorad till att redan ha uppnått en viss överlevnad.

## 19.2 Avbrytande av studien

Huvudprövaren har rätt att avbryta studien. Om så blir fallet, ska prövaren direkt informera alla som deltar i studien. Vidare ska prövaren skriftligen informera EPN inom 15 dagar på avsedd blankett.

# 20. Statistiska överväganden

## 20.1 Bestämning av antal forskningspersoner

För att uppskatta överlevnaden vid 30 dagar i kontrollgruppen, har vi använt data från en post hoc-analys av den tidigare publicerade Target Temperature Management (TTM)-studien där man studerat 544 patienter med hjärtstopp utanför sjukhus utan ST-höjning på ankomst-EKG.<sup>11</sup> Av de 292 patienter i studien som inte genomgick tidig kranskärlsröntgen levde 50% vid 50 dagar. Överlevnadsdata från andra studier har stor spridning, bland annat beroende på olika inklusionskriterier och uppföljningstider men ligger ofta lägre än 50%. Detta kan indikera att överlevnaden i vår kontrollgrupp kan bli något lägre än 50% varför vi i vår samplesizeberäkning utgått från en överlevnad på 45% i gruppen som ej genomgår akut kranskärlsröntgen. För att påvisa en 20% (relativ) ökning av överlevnaden vid 30 dagar, alltså en ökning från 45 till 54%, med 80% power, kommer 503 patienter/studiearm att behövas, medräknat missing data. Utifrån vår erfarenhet från tidigare studier på området kommer missing data i primärvariabeln vara sällsynt. I LUCAS in cardiac arrest (LINC) studien, ingick 910 patienter med ROSC efter hjärtstopp utanför sjukhus<sup>38</sup>. Av dessa var det endast fyra patienter som ej gav sitt samtycke till fortsatt studiedeltagande. För primärvariabeln i studien var det bara de fyra patienter som inte gav sitt samtycke till deltagande samt tre ytterligare patienter där data saknades.

Vidare bedömer vi att vi i Sverige kan få överlevnadsdata vid 30 dagar utan missing data hos patienter där samtycke fås, om nödvändigt via socialstyrelsens register. Baserat på denna erfarenhet, antar vi att inte mer än 2% av överlevarna kommer att felklassificeras som dålig outcome genom användande av primär imputationsmetod. Därmed ger 1006 patienter totalt 80% power för att påvisa en 20% relativ ökning av andel överlevare vid 30 dagar, tvåsidigt test med  $\alpha=0,05$ . Samplesize-beräkningarna utfördes genom funktionen `power.prop.test` i R version 3.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## 20.2 Statistisk analysplan

Den primära analyspopulationen består av alla randomiserade patienter. Det primära utfallet, överlevnad i 30 dagar, kommer att analyseras enligt "intention-to-treat" med logistisk regression med randomiserad behandling som den enda faktorn, och presenteras som en oddskvot med 95% konfidensintervall och motsvarande två-sidiga p-värde. Som en kompletterande analys kommer skillnaden i proportion mellan de randomiserade grupperna att presenteras med 95% Wald-konfidensintervall. För att behålla den ursprungliga randomiseringen i primäranalysen kommer saknade data att imputeras som dåligt resultat. Baserat på tidigare erfarenheter från LINC-studien<sup>15</sup> förväntar vi oss att den fördefinierade imputeringsmetoden inte kommer att felaktigt klassificera mer än 2% av de gynnsamma resultaten som dåliga resultat. Andelen felaktigt klassificerade resultat förväntas vara lika stor i båda behandlingsgrupperna, varför imputeringsmetoden förväntas vara något konservativ. Uppskattade oddskvoter förväntas avvika mindre än 1% från det hypotetiska resultatet utan saknade data, i riktning mot "ingen effekt". Saknade data kommer att beskrivas och en analys baserad på observerade fall kommer att presenteras som en fördefinierad sensitivitetsanalys.

Andra binära utfall kommer att analyseras på samma sätt. Utfall vid olika tidpunkter kommer att analyseras och presenteras som separata sekundära variabler. Tid till död inom 6 månader kommer att presenteras med Kaplan-Meierkurvor, och analyseras med Coxregression som sensitivitetsanalys till analysen av antal överlevare vid 6 månader.

Övriga resultat, rapporterade av patienten eller ett vittne/närstående vid 6 månader, kommer att presenteras omfattande med deskriptiv statistik, för att ge multidimensionell information om de överlevande patienterna, vilket är den primära målsättningen.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna i mRS och CPC kommer primärt att analyseras med en modell för proportionella odds med samma kovariater som i primäranalysen, och presenteras som den gemensamma oddskvoten för bättre utfall, med 95% konfidensintervall och p-värde. Som tillägg kommer skalorna att analyseras med en logistisk modell som skattar en individuell oddskvot för varje brytpunkt. I analysen av CPC kommer död och CPC 4-5 att slås ihop till en grupp, eftersom inga patienter antas ha hjärndöd med cirkulation, och

mycket få överlevande patienter antas vara medvetlösa, vid 6 månader. Om poolade data för mRS i båda grupperna visar på mycket få patienter i vissa kategorier före avblindning kan kategorier komma att slås ihop, vilket då dokumenteras i den statistiska analysplanen. I deskriptiv statistik kommer alla kategorier att presenteras.

För att uppskatta behandlingsskillnader utan bias då nära hälften av patienterna förväntas ha avlidit, kommer alla utfallsvariabler som inte är definierade för döda patienter att dikotomiseras som bra eller dåligt utfall, där alla dödsfall räknas som dåligt utfall, och analyseras på samma sätt som den primära utfallsvariabeln. I deskriptiv statistik kommer värdena även att presenteras utan dikotomisering för överlevare med data.

För IQCODE vid 6 månader definieras ett bra utfall som överlevnad med medelpoäng <3,19.

IQCODE under intensivvård (utgångsläge) kommer inte att användas för utfallsanalys, men skillnaden från utgångsläget kommer att presenteras deskriptivt för de överlevande patienterna.

För MoCA vid 6 månader definieras ett bra utfall som överlevnad med en MoCA-summa på 26 eller högre. TSQ vid 6 månader används för att kategorisera patienter som "helt återställda", "oberoende", "beroende innan hjärtstoppet", "beroende nu men inte innan hjärtstoppet" eller död. I den statistiska analysen definieras bra utfall som överlevnad och "helt återställd", "oberoende" eller "beroende innan hjärtstoppet".

På samma sätt kommer hjärtparametrarna att presenteras deskriptivt för överlevare som en hjälp att fastställa fördelarna och behandlingsmekanism, och behandlingsjämförelserna att baseras på bra utfall definierat som överlevnad med LVEF>45%, vid varje separat tidpunkt, analyserat på samma sätt som det primära utfallet.

EQ-5D kommer att presenteras deskriptivt och användas i en hälsoekonomisk analys. EQ-5D poäng kommer att översättas till funktionella poäng som, tillsammans med överlevnadsdata, kommer att användas för att beräkna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs).

Kostnadseffektiviteten av behandlingen kommer att bestämmas genom att beräkna marginalkostnaden per kvalitetsjusterade levnadsår. Vi planerar att bedöma osäkerheten med hjälp av bootstrap.

Huvudstudien utgör en inferentiellt skarvlös fortsättning på den föregående pilotfasen. Praktiska erfarenheter och rapporterade säkerhetsdata från genomförandet av pilotfasen kommer att användas för att förbättra genomförandet i denna huvudstudie. Tillgång till aggregerade resultat, från båda studierna, är endast tillgänglig för data management personal under strikt konfidentialitet, och behandlingsjämförelser kommer inte att vara tillgängliga för styrkommittén förrän båda studierna är slutförda och databasen är låst. För det primära utfallsmåttet kommer en interaktionsanalys med logistisk regression med faktor

randomiserad behandling, studiefas (pilot/huvudstudie) och interaktion att göras för att undersöka eventuella skillnader i effekt mellan faserna.

Två randomiserade multicenterstudier med liknande design, PEARL- studien<sup>39</sup> i USA och EMERGE<sup>40</sup> i Frankrike är pågående. Vår intention är att göra en metaanalys med poolade data från vår samt dessa studier när de är avslutade. Detta kommer att ge oss möjlighet att öka precisionen i bedömningen av den nya behandlingsstrategin.

En detaljerad statistisk analysplan (SAP) kommer att färdigställas.

## **21. Patientförsäkring**

Patienter/forskningspersoner är försäkrade genom patientskadeförsäkringen.

## **22. Rapport och publicering**

Studien sammanställs och publiceras efter avslutad inklusions- och databasstängning i internationellt referee-granskad tidskrift. Resultaten kommer även att förmedlas vid såväl nationella som internationella kongresser inom ämnesområdet.

## **23. Styrgrupp**

Studiens styrgrupp består av Professor Sten Rubertsson, Uppsala, Professor Stefan James, Uppsala, Professor Jonas Oldgren Uppsala, Med.dr Felix Böhm, Stockholm, Professor David Erlinge, Lund, Professor Tobias Cronberg, Lund samt Med.dr Peter Lundgren, Göteborg.

## 24. Referenser

1. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosen I and Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Critical care medicine*. 2010; 38: 1838-44.
2. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2002; 346: 549-56.
3. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine*. 2002; 346: 557-63.
4. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2197-206.
5. 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.
6. Hollenbeck RD, McPherson JA, Mooney MR, et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation*. 2014; 85: 88-95.
7. Millin MG, Comer AC, Nable JV, et al. Patients without ST elevation after return of spontaneous circulation may benefit from emergent percutaneous intervention: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2016; 108: 54-60.
8. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009; 53: 926-34.
9. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 200-7.
10. Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A and Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 21-7.
11. Dankiewicz J, Nielsen N, Annborn M, et al. Survival in patients without acute ST elevation after cardiac arrest and association with early coronary angiography: a post hoc analysis from the TTM trial. *Intensive care medicine*. 2015; 41: 856-64.
12. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014; 10: 31-7.
13. Spaulding CM, Joly L-M, Rosenberg A, et al. Immediate Coronary Angiography in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336: 1629-33.

14. Larsen JM and Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest--a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2012; 83: 1427-33.
15. Wallin E, Larsson IM, Rubertsson S and Kristofferzon ML. Relatives' experiences of everyday life six months after hypothermia treatment of a significant other's cardiac arrest. *Journal of clinical nursing*. 2013; 22: 1639-46.
16. Wallin E, Larsson IM, Rubertsson S and Kristofferzon ML. Cardiac arrest and hypothermia treatment--function and life satisfaction among survivors in the first 6 months. *Resuscitation*. 2014; 85: 538-43.
17. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*. 2017.
18. Jennett B and Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet (London, England)*. 1975; 1: 480-4.
19. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish medical journal*. 1957; 2: 200-15.
20. Wilson JT, Pettigrew LE and Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of neurotrauma*. 1998; 15: 573-85.
21. Longstreth WT, Jr., Nichol G, Van Ottingham L and Hallstrom AP. Two simple questions to assess neurologic outcomes at 3 months after out-of-hospital cardiac arrest: experience from the public access defibrillation trial. *Resuscitation*. 2010; 81: 530-3.
22. Lilja G, Nielsen N, Friberg H, et al. Cognitive function after cardiac arrest and temperature management; rationale and description of a sub-study in the Target Temperature Management trial. *BMC cardiovascular disorders*. 2013; 13: 85.
23. Jorm AF and Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological medicine*. 1989; 19: 1015-22.
24. Blennow Nordstrom E, Lilja G, Arestedt K, et al. Validity of the IQCODE-CA: An informant questionnaire on cognitive decline modified for a cardiac arrest population. *Resuscitation*. 2017; 118: 8-14.
25. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53: 695-9.
26. Smith A. *Symbol digit modalities test; manual*. Los Angeles: Western Psychological Services, 1982.
27. EuroQol G. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy*. 1990; 16: 199-208.
28. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2011; 20: 1727-36.
29. Smets EM, Garssen B, Bonke B and De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of psychosomatic research*. 1995; 39: 315-25.
30. Brink E, Cliffordson C, Herlitz J and Karlson BW. Dimensions of the Somatic Health Complaints Questionnaire (SHCQ) in a sample of myocardial infarction patients. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2007; 6: 27-31.

31. Kroenke K, Spitzer RL and Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001; 16: 606-13.
32. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB and Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine.* 2006; 166: 1092-7.
33. Elmstahl S, Malmberg B and Annerstedt L. Caregiver's burden of patients 3 years after stroke assessed by a novel caregiver burden scale. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1996; 77: 177-82.
34. Horowitz M, Wilner N and Alvarez W. Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosomatic medicine.* 1979; 41: 209-18.
35. Weiss DS. *The Impact of Event Scale-Revised.* p. 168-189. In *Assessing psychological trauma and PTSD.* 2nd ed. New York: The Guilford Press, 2004, p.668.
36. Rylander C. Bedömning av neurologisk prognos efter hjärtstopp. *Läkartidningen.* 2017;114:EIUH.
37. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar AF, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology.* 2016; 86: 1482-90.
38. Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial. *Jama.* 2014; 311: 53-61.
39. Pearl. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02387398>.
40. Emerge. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02876458>.