

# Therapeutische Hypothermie (TH)

Evidenzübersicht

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 63  
ISSN online 1998-0469



# Therapeutische Hypothermie (TH)

Evidenzübersicht

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, November 2012

### **Projektteam**

Projektleitung: Dr. Marisa Warmuth, MPH

Projektbearbeitung: Dr. Marisa Warmuth, MPH

Dr. Thomas Stumpner

### **Projektbeteiligung**

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Ao. Univ.-Prof. Dr. Volker Wenzel, MSc, FERC; Univ.-Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

Interne Begutachtung: PD Dr. Claudia Wild

### **Korrespondenz:**

Marisa Warmuth, [marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at](mailto:marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at)

### **Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:**

Warmuth M, Stumpner T. Therapeutische Hypothermie (TH). Evidenzübersicht. Decision Support Document Nr. 63; 2012. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

### **Interessenskonflikt**

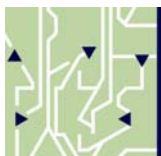
Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen.

### **IMPRESSUM**

#### **Medieninhaber und Herausgeber:**

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Nußdorferstr. 64, 6. Stock, A-1090 Wien  
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

#### **Für den Inhalt verantwortlich:**



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)  
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien  
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 63

ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Zusammenfassung.....	7
Executive Summary .....	9
1 Technologie/ Verfahren.....	11
1.1 Hintergrund.....	11
1.1.1 Herz-Kreislauf-Stillstand .....	11
1.1.2 Schlaganfall.....	11
1.1.3 Schädel-Hirn-Trauma.....	12
1.1.4 Rückenmarkverletzung.....	12
1.1.5 Kardiogener Schock.....	13
1.1.6 Therapierefraktäres Fieber.....	13
1.1.7 Sepsis.....	13
1.1.8 Meningitis/Meningoenzephalitis .....	14
1.1.9 Konvulsiver Status epilepticus .....	14
1.1.10 Akutes Leberversagen.....	15
1.1.11 Akutes Nierenversagen.....	15
1.2 Beschreibung der Leistung .....	16
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	18
2 Literatursuche und -auswahl .....	19
2.1 Fragestellung.....	19
2.2 Einschlusskriterien .....	19
2.3 Ausschlusskriterien.....	20
2.4 Literatursuche.....	20
2.5 Literaturauswahl Cochrane Reviews.....	22
2.6 Literaturauswahl Systematische Reviews (außer Cochrane).....	23
2.7 Literaturauswahl Primärstudien .....	24
3 Beurteilung der Qualität der Studien .....	25
4 Datenextraktion.....	25
4.1 Darstellung der Studienergebnisse.....	25
4.1.1 Herz-Kreislauf-Stillstand .....	27
4.1.2 Schlaganfall.....	29
4.1.3 Schädel-Hirn-Trauma.....	31
4.1.4 Rückenmarkverletzung.....	35
4.1.5 Kardiogener Schock.....	35
4.1.6 Therapierefraktäres Fieber.....	37
4.1.7 Sepsis.....	39
4.1.8 Meningitis/ Meningoenzephalitis .....	42
4.1.9 Konvulsiver Status epilepticus .....	45
4.1.10 Akutes Leberversagen.....	45
4.1.11 Akutes Nierenversagen.....	46
5 Evidenzübersicht.....	47
6 Diskussion.....	53
7 Schlussfolgerung .....	56
8 Referenzen.....	57

9	Appendix .....	63
9.1	Qualitätsbeurteilung .....	63
9.1.1	Cochrane Reviews .....	63
9.1.2	Systematische Reviews (außer Cochrane) .....	64
9.1.3	Randomisierte kontrollierte Studien .....	65
9.1.4	Nicht-randomisierte kontrollierte Studien .....	66
9.2	Exkludierte Studien .....	67
9.3	Literaturrecherche .....	67
9.3.1	Suchstrategie Cochrane Reviews .....	67
9.3.2	Suchstrategie andere Reviews (außer Cochrane) .....	68
9.3.3	Suchstrategie Primärstudien .....	73

#### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.5-1:	Darstellung des Auswahlprozesses für Cochrane Reviews (PRISMA Flow Diagram) .....	22
Abbildung 2.6-1:	Darstellung des Auswahlprozesses für Systematische Reviews außer Cochrane Reviews (PRISMA Flow Diagram) .....	23
Abbildung 2.7-1:	Darstellung des Auswahlprozesses für Primärstudien (PRISMA Flow Diagram) .....	24

#### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1:	Devices for internal or external cooling .....	17
Tabelle 2.2-1:	Inclusion criteria for studies according to PICO(S) .....	19
Tabelle 4.1-1:	Overview of the highest level of available evidence from clinical studies per indication .....	26
Tabelle 4.1-2:	Included systematic review of therapeutic hypothermia in patients successfully resuscitated after cardiac arrest .....	27
Tabelle 4.1-3:	Included systematic review of therapeutic hypothermia in patients with acute stroke .....	29
Tabelle 4.1-5:	Included prospective case-series of therapeutic hypothermia in patients with cardiogenic shock .....	35
Tabelle 4.1-6:	Included prospective case-series of external or internal cooling in patients with refractory fever .....	37
Tabelle 4.1-7:	Included prospective, non-randomised, controlled trial of therapeutic hypothermia in patients with sepsis .....	39
Tabelle 4.1-8:	Included randomised controlled trial of external cooling in patients with sepsis .....	40
Tabelle 4.1-9:	Included prospective case-series of therapeutic hypothermia in patients with community-acquired bacterial meningitis .....	42
Tabelle 4.1-10:	Included prospective case-series of therapeutic hypothermia in patients with viral meningoencephalitis .....	43
Tabelle 4.1-11:	Included systematic review of prospective case-series of therapeutic hypothermia in patients with acute liver failure .....	45
Tabelle 5-1:	Registrierte laufende Studien zur therapeutischen Hypothermie je Indikation .....	48
Tabelle 5-2:	Registrierte abgeschlossene Studien zur therapeutischen Hypothermie je Indikation .....	49
Tabelle 5-3:	Overview of available evidence of therapeutic hypothermia for various indications from clinical studies .....	51

## Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALV	Akutes Leberversagen
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Adult respiratory distress syndrome
AV	Atrioventrikulär
C	Control group
CI	Confidence Interval
CCT	Controlled clinical trial
CMV	Zytomegalie-Virus
CPC	Cerebral performance categories
ERC	European Resuscitation Council
FDA	US Food and Drug Administration
FSME	Frühsommer-Meningo-Enzephalitis
GCS	Glasgow Coma Scale score
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOS	Glasgow Outcome Scale score
h	Hour(s)
HE	Hepatische Enzephalopathie
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HSV	Herpes-simplex-Virus
I	Intervention group
$I^2$	I-squared statistic
ICH	Intracranial hypertension
ICP	Intracranial pressure
ICU	Intensive care unit
IQR	Interquartile range
MA	Meta-analysis
MD	Mean difference
min	Minute
mRS	Modified Rankin scale
n	Number
NA	Not applicable
NR	Not reported
NW	Nebenwirkungen
OHCA	Out-of-hospital cardiac arrest
OR	Odds Ratio

P	Probability
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Partialdruck
PCI	Perkutane Koronarintervention
PICO(S)	Population, Intervention, Control, Outcome, (Study Design)
pts	Patients
RCT	Randomised controlled trial
RIFLE	Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal Disease
ROSC	Return of spontaneous circulation
RR	Relative Risk
SD	Standard Deviation
SGTKA	Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	Severe inflammatory host response
SR	Systematic Review
TBI	Traumatic brain injury
TH	Therapeutische Hypothermie
TIA	Transitorische ischämischen Attacke
vs	Versus
VZV	Varizella-Zoster-Virus
yr(s)	Year(s)



# Zusammenfassung

## Hintergrund und Fragestellung

Die milde therapeutische Hypothermie (TH), das heißt ein Abkühlen der Körpertemperatur auf rund 32-34°C, wird derzeit für PatientInnen nach Kreislaufstillstand empfohlen und verfolgt das Ziel, das neurologische Outcome zu verbessern und die Mortalität zu senken. Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse finden stetig Indikationsausweitungen statt, die sich jedoch teilweise noch im experimentellen Stadium befinden. Der vorliegende Bericht schafft einen Überblick über die beste vorhandene Evidenz („best available evidence“) der therapeutischen Hypothermie zu elf verschiedenen Indikationen bei erwachsenen PatientInnen.

## Methode

Wir führten eine mehrstufige, systematische Literatursuche durch mit dem Ziel, die beste verfügbare Evidenz je Indikation zu identifizieren. Zunächst wurde nach Cochrane Reviews gesucht. Diese Suche ergab 23 Treffer. Anschließend erfolgte eine Suche nach systematischen Reviews (außer Cochrane Reviews) in drei Datenbanken, wobei 77 Publikationen identifiziert werden konnten. Zuletzt wurde nach klinischen Studien in drei Datenbanken gesucht und es wurden insgesamt 440 Treffer erzielt. Die Suche nach laufenden oder bereits abgeschlossenen Studien erfolgte in drei Studienregistern. Zusätzlich wurde eine unsystematische Handsuche durchgeführt (Webseiten, Referenzlisten, etc.). Die Literatursuche und -durchsicht sowie der Studienein- bzw. -ausschluss erfolgte unabhängig durch zwei WissenschaftlerInnen. Die Datenextraktion wurde von einer AutorIn durchgeführt und von einer zweiten AutorIn kontrolliert. Differenzen wurden durch Konsens oder Einbindung einer dritten Person gelöst.

## Ergebnisse

Es konnten insgesamt 14 Studien (in 15 Publikationen) der therapeutischen Hypothermie zu zehn verschiedenen Indikationen identifiziert werden, davon vier Cochrane Reviews zu drei Indikationen (Herz-Kreislauf-Stillstand, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma), eine randomisierte kontrollierte Studie bzw. eine nicht-randomisierte, kontrollierte Studie mit jeweils unterschiedlichen Zieltemperaturen (Sepsis), fünf prospektive Fallserien bzw. ein systematischer Review prospektiver Fallserien zu vier Indikationen (kardiogener Schock, therapierefraktäres Fieber, Meningitis/Meningoenzephalitis, akutes Leberversagen), zwei Publikationen einer retrospektiven Fallserie (Rückenmarkverletzung) sowie eine Publikation einzelner Fallberichte (Status epilepticus). Zu einer Indikation (akutes Nierenversagen) konnte weder publizierte Literatur, noch laufende oder abgeschlossene Studien gefunden werden.

**TH 32-34°C nach  
Kreislaufstillstand  
empfohlen**

**Evidenzübersicht zu 11  
Indikationen**

**mehrstufige,  
systematische  
Literatursuche nach**  
- Cochrane Reviews  
- SR  
- klinischen Studien

**Literatursuche, -ein-  
u. -ausschluss,  
Datenextraktion/  
-kontrolle durch zwei  
AutorInnen**

**14 Studien zu 10  
Indikationen**  
- 4 Cochrane Reviews  
- 1 RCT  
- 1 CCT  
- 7 Fallserien (pro/retro)  
- 1 Fallbericht

**0 Publikationen zum  
ANV**

TH bei  
 - Herz-Kreislauf-  
 Stillstand: wirksam und  
 sicher  
 - Schlaganfall: sicher,  
 nicht wirksam  
 - SHT: nicht wirksam,  
 nicht sicher  
 - Sepsis: Wirksamkeit  
 und Sicherheit unklar  
 - verbleibende  
 Indikationen:  
 mangelnde oder keine  
 Evidenz

Die Evidenz aus einem Cochrane Review guter Qualität indiziert, dass die therapeutische Hypothermie bei *Herz-Kreislauf-Stillstand* wirksam (verbessertes Überleben und neurologisches Ergebnis) und sicher ist. Weiters scheint laut einem Cochrane Review guter Qualität die therapeutische Hypothermie zur Behandlung von *Schlaganfall*-PatientInnen sicher zu sein, jedoch ist der Wirksamkeitsnachweis bislang ausständig. Im Gegensatz dazu konnte in einem Cochrane Review guter Qualität weder die Wirksamkeit, noch die Sicherheit der therapeutischen Hypothermie zur Behandlung eines *Schädel-Hirn-Traumas* nachgewiesen werden. Für die therapeutische Hypothermie bei *Sepsis* liegen zwar zwei kontrollierte Studien (1 RCT und 1 CCT) vor, diese sind jedoch von unzureichender Qualität, und die Wirksamkeit und Sicherheit der therapeutischen Hypothermie verbleiben aufgrund nicht konklusiver, mangelnder oder fehlender Evidenz unklar. Für die Indikationen *kardiogener Schock*, *therapierefraktäres Fieber*, *Menigitis/Meningoenzephalitis* und *akutes Leberversagen* fehlt jeglicher Nachweis der Wirksamkeit aus kontrollierten Studien. Des Weiteren verbleibt die Sicherheit - vorwiegend aufgrund der geringen Fallzahlen (zwischen 5 und 25 StudienteilnehmerInnen in den einzelnen Fallserien) - unklar. Für drei Indikationen gibt es weder Wirksamkeits-, noch Sicherheitsnachweise: *Rückenmarkverletzung*, *Status epilepticus* sowie *akutes Niervenversagen*.

### Schlussfolgerung

TH wirksam und sicher  
 bei Herz-Kreislauf-  
 Stillstand  
 dynamisches  
 Forschungsgebiet  
 Routineanwendung  
 nicht empfohlen

Die vorliegende Evidenzübersicht zeigt, dass lediglich für eine (Herz-Kreislauf-Stillstand) von elf untersuchten Indikationen der therapeutischen Hypothermie Evidenz für deren Wirksamkeit und Sicherheit vorliegt. Da es sich bei der therapeutischen Hypothermie um ein dynamisches Forschungsgebiet handelt, was sich in einer großen Anzahl laufender oder bereits abgeschlossener Studien zeigt, könnte in absehbarer Zeit auch ein Nutznachweis für weitere Indikationen, wie Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Sepsis und Status epilepticus erbracht werden. Von einer routinemäßigen Anwendung der therapeutischen Hypothermie außerhalb klinischer Studien sollte jedenfalls abgesehen werden.

# Executive Summary

## Background and research question

Mild therapeutic hypothermia (TH), that is cooling down of the body temperature to around 32-34°C, has been recommended for patients after successful resuscitation from cardiac arrest. It aims at improving neurological outcomes and reducing mortality. Due to promising results, its indications are evolving continuously although some are still considered experimental. This report gives an overview of the best available evidence of therapeutic hypothermia for 11 different indications in adult patients.

**TH 32-34°C is recommended after cardiac arrest**

**evidence overview for 11 indications**

## Methods

We conducted a multistage, systematic literature search that aimed at identifying the best available evidence for each indication. At first, we searched for Cochrane reviews, which yielded 23 results. Then, we searched for systematic reviews (other than Cochrane reviews) in three databases and identified 77 publications. Finally, we searched for clinical trials in three databases, which yielded 440 results. In addition, we searched for ongoing or completed trials in three study registries. Furthermore, we conducted an un-systematic hand search (websites, reference lists, etc.). Two researchers independently selected the literature and included or excluded selected studies. One review author extracted the data and a second author controlled the completeness and accuracy of the extracted data. In case of disagreement, we reached consensus through discussion or by involving a third person.

**multistage, systematic literature search for**  
- Cochrane reviews  
- SR  
- clinical trials

**literature selection, inclusion and exclusion by 2 authors**

## Results

We identified 14 studies (in 15 publications) of therapeutic hypothermia for ten different indications, four of which were Cochrane reviews related to three indications (cardiac arrest, stroke, traumatic brain injury). Moreover, we found one randomised controlled trial and one non-randomised controlled trial evaluating different target temperatures for one indication (sepsis). In addition, we identified five prospective case-series and one systematic review of prospective case-series for four indications (cardiogenic shock, refractory fever, meningitis/meningoencephalitis, acute liver failure), two publications of one retrospective case-series (spinal cord injury) as well as one publication of single case reports (status epilepticus). For one indication (acute kidney injury) we found neither published literature, nor ongoing or completed studies.

**14 studies for 10 indications**  
- 4 Cochrane reviews  
- 1 RCT  
- 1 CCT  
- 7 case-series (pro/retro)  
- 1 case report

**0 publications for acute kidney injury**

- TH in**
- **cardiac arrest: efficacious and safe**
  - **stroke: seems safe, not efficacious**
  - **traumatic brain injury: not efficacious, not safe**
  - **sepsis: efficacy and safety remains unclear**
  - **remaining indications: lack of evidence or no evidence**

The evidence of one Cochrane review of good quality indicates that therapeutic hypothermia in patients with *cardiac arrest* is efficacious (improved survival and neurological outcome) and safe. According to another Cochrane review of good quality, it seems that therapeutic hypothermia for the treatment of *stroke* patients is safe although its efficacy remains to be proven. On the contrary, neither the efficacy, nor the safety of therapeutic hypothermia for the treatment of *traumatic brain injury* could be confirmed by a Cochrane review of good quality. We identified two controlled trials (1 RCT and 1 CCT) investigating therapeutic hypothermia for the treatment of *sepsis*. However, due to the insufficient quality of these two trials, the evidence of the efficacy and safety of therapeutic hypothermia in sepsis remains unknown. For the indications *cardiogenic shock*, *refractory fever*, *meningitis/meningoencephalitis* and *acute liver failure* we were not able to identify any evidence from controlled studies proving the efficacy of therapeutic hypothermia. Furthermore, because of the small sample sizes within the single case-series (between 5 and 25 participants per case-series) safety issues remain unclear. For the following three indications we were not able to find any evidence concerning the efficacy and/ or safety of therapeutic hypothermia: *spinal cord injury*, *status epilepticus* and *acute kidney injury*.

### Conclusion

- TH is efficacious and safe in cardiac arrest**
- routine use of TH not recommended**

The present overview of evidence shows that there is evidence only for the efficacy and safety of one (cardiac arrest) out of 11 reviewed indications of therapeutic hypothermia. From the large number of ongoing or recently finished trials it can be seen that therapeutic hypothermia is a dynamic field of research. Hence, a benefit of therapeutic hypothermia might be proven in the near future for further indications, such as stroke, traumatic brain injury, sepsis and status epilepticus. However, it should be refrained from using therapeutic hypothermia outside of clinical trials as a routine therapy.

# 1 Technologie/ Verfahren

## 1.1 Hintergrund

Die milde therapeutische Hypothermie (TH) wurde erstmals im Jahr 2002 von der American Heart Association (AHA) und im Jahr 2003 vom European Resuscitation Council (ERC) als Therapieoption für PatientInnen nach Kreislaufstillstand empfohlen, nachdem gezeigt werden konnte, dass ein Abkühlen der Körpertemperatur auf rund 32 bis 34°C bei diesen PatientInnen zu verbesserten neurologischen Outcomes sowie zu einer Reduktion der Mortalität führt [1]. Seit damals wird der Einsatz der milden therapeutischen Hypothermie stetig um weitere Indikationsgebiete erweitert, die sich jedoch teilweise noch im experimentellen Stadium befinden.

**milde TH nach  
Kreislaufstillstand seit  
2002 (AHA) bzw. 2003  
(ERC) empfohlen**

Der vorliegende Bericht hat das Ziel, einen Überblick über die beste vorhandene Evidenz („best available evidence“) der therapeutischen Hypothermie für elf verschiedene Indikationen bei erwachsenen PatientInnen (Herz-Kreislauf-Stillstand, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Rückenmarkverletzung, kardiogener Schock, therapierefraktäres Fieber, Sepsis, Meningitis/Meningoenzephalitis, konvulsiver Status epilepticus, akutes Leberversagen, akutes Nierenversagen) zu geben.

**Evidenzübersicht zu  
11 verschiedenen  
Indikationen**

### 1.1.1 Herz-Kreislauf-Stillstand

Die häufigste Ursache für einen plötzlichen Herztod („sudden cardiac death“) stellt die koronare Herzkerkrankung dar, gefolgt von nicht-ischämischen Kardiomyopathien und Herzklappenfehlern. Seltener können vererbte Anomalien (z.B. Brugada-Syndrom, hypertrophe Kardiomyopathie) oder angeborene Herzerkrankungen Ursache eines plötzlichen Herztodes sein [2].

**meist durch  
koronare Herzkrankheit**

Rund 50% aller Todesfälle aufgrund einer koronaren Herzerkrankung treten plötzlich und unerwartet auf. Der am häufigsten aufgezeichnete Herzrhythmus während eines plötzlichen Herztodes ist Kammerflimmern (75-80%), gefolgt von Bradyarrhythmien (15-20%), wie atrioventrikulärem (AV-) Block oder Asystolie [3].

**50% unerwartete  
Todesfälle**

Die Therapie besteht in der unverzüglich eingeleiteten kardiopulmonalen Reanimation entsprechend den ERC-Leitlinien.<sup>1</sup>

**kardiopulmonale  
Reanimation**

### 1.1.2 Schlaganfall

Der ischämische Schlaganfall ist ein akutes neurologisches Defizit bedingt durch eine umschriebene Durchblutungsstörung des Gehirns, welchem thrombembolische, mikroangiopathische oder hämodynamische Ursachen zugrunde liegen können. Die Symptome sind abhängig vom betroffenen

**Durchblutungsstörung  
unterschiedlicher  
Ursache**

<sup>1</sup> [www.cprguidelines.eu](http://www.cprguidelines.eu) (Zugriff am 9.10.2012)

Hirnareal und können - wie bei der transitorischen ischämischen Attacke (TIA) - vorübergehend (einige Minuten bis Stunden lang) auftreten oder dauerhaft sein [4].

**Versorgung auf  
„stroke unit“**

Ein Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall, dessen Versorgung in einer Schlaganfalleinheit („stroke unit“) erfolgen sollte. Neben dem Monitoring und der Behandlung von Vitalparametern (z.B. Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung, Blutzucker, Elektrolyte etc.) werden spezifische Maßnahmen (etwa Rekanalisation), eine frühe Sekundärprophylaxe, die Prophylaxe bzw. Behandlung von Komplikationen sowie eine frühe Rehabilitation empfohlen [4].

### 1.1.3 Schädel-Hirn-Trauma

**GCS 8-3,  
Bewusstseinsstörung,  
Hirnstammzeichen**

Ein schweres Schädel-Hirn-Trauma (SHT) besteht, wenn der initiale Glasgow Coma Scale (GCS) Score<sup>2</sup> 8 bis 3 beträgt bzw. die posttraumatische Bewusstseinsstörung länger als 24 Stunden andauert und/oder Hirnstammzeichen (z.B. Schluckstörung, Atemstillstand) auftreten [5].

**allgemeine/ spezielle  
intensivmedizinische  
Therapie**

Zur Primärversorgung des schweren SHT gehören eine ausreichende Analgesiedierung (Schmerzstillung und Beruhigung) und Relaxierung mit Intubation und kontrollierter Beatmung [5]. Neben der allgemeinen intensivmedizinischen Betreuung ist eine spezielle intensivmedizinische Therapie eines erhöhten Hirndrucks erforderlich bzw. gegebenenfalls eine operative Therapie (z.B. bei Blutungen, Impressionsfrakturen, offenem SHT) [5].

### 1.1.4 Rückenmarkverletzung

**traumatisch oder  
nicht-traumatisch**

Querschnittslähmungen können als Folge einer traumatischen oder nicht-traumatischen (etwa Tumore) Schädigung des Rückenmarks und der Cauda equina auftreten und können zu motorischen (Lähmungen) und/oder sensiblen (z.B. Schmerzempfindungsstörungen) und/oder autonomen (wie Blasen- oder Mastdarmtätigkeitsstörungen) Funktionsausfällen führen. Die Schwere der Ausfälle ist von der Höhe und Komplettheit der Rückenmarkverletzung abhängig [6].

**Funktionsausfälle**

**allgemeine  
intensivmedizinische  
Therapie/ spezifische  
Akutbehandlung**

Neben der allgemeinen, intensivmedizinischen Akuttherapie wird eine spezifische Akutbehandlung (z.B. chirurgische Dekompression, Bestrahlung von Tumoren oder Metastasen, hyperbare Dekompression nach Tauchunfällen, etc.) empfohlen. Des Weiteren wird die Behandlung von Komplikationen (wie Blasen- und Niereninfektionen, Dekubitus, Gelenkkontrakturen, etc.) sowie eine frühe Rehabilitation empfohlen [6].

<sup>2</sup> GCS Score dient zur quantitativen Erfassung einer Bewusstseinsstörung (max. 15 Punkte; 15-13 Punkte = leichte Bewusstseinsstörung; 12-9 Punkte = mittelschwere Bewusstseinsstörung; 8-3 Punkte = schwere Bewusstseinsstörung). Es werden folgende Domänen beurteilt: Augen öffnen (1-4 Punkte), Sprache (1-5 Punkte), Motorik (1-6 Punkte).

## 1.1.5 Kardiogener Schock

Als kardiogenen Schock bezeichnet man eine kritische Verminderung der kardialen Pumpleistung mit nachfolgender Minderperfusion und inadäquater Sauerstoffversorgung der Organe. Dieser kann myogen (z.B. Herzinfarkt, Kardiomyopathie, Myocarditis, etc.), mechanisch (wie Herzklappenerkrankung, Lungenembolie, Vorhofthrombus, etc.) oder durch Rhythmusstörungen verursacht sein. Die Diagnose wird mittels klinischer und hämodynamischer Kriterien gestellt [7].

Beim infarktbedingten kardiogenen Schock stellt die frühestmögliche koronare Reperfusion (in der Regel mittels perkutaner Koronarintervention (PCI)) die wichtigste therapeutische Maßnahme dar [8].

**unterschiedliche Ursachen**

**PCI bei Herzinfarkt**

## 1.1.6 Therapierefraktäres Fieber

Eine allgemeingültige Definition für therapierefraktäres Fieber konnte nicht identifiziert werden. In der Literatur bezieht sich „therapierefraktär“ auf eine ausbleibende Fiebersenkung (wobei Fieber definiert ist als Körpertemperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) innerhalb von ein bis zwei Stunden nach oraler Verabreichung von 650 mg Paracetamol [9, 10].

Die normale Körpertemperatur beträgt  $37,0^{\circ}\text{C}$ , wobei diese bei Gesunden entsprechend dem zirkadianen Rhythmus sowie dem Menstruationszyklus um  $0,5$  bis  $1,0^{\circ}\text{C}$  variieren kann und bei schwerer körperlicher Anstrengung um bis zu  $3^{\circ}\text{C}$  ansteigt [11].

Die Definition von Fieber ist willkürlich und kann dementsprechend definiert sein als

- ✱ Körperkerntemperatur  $> 38,0^{\circ}\text{C}$
- ✱ Körpertemperatur  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  bei zwei konsekutiven Messungen
- ✱ orale Temperatur  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  bei einer Messung ohne offensichtliche Ursache ODER eine Temperaturerhöhung von  $> 38,0^{\circ}\text{C}$  für mehr als eine Stunde bei neutropenischen PatientInnen [11].

In deutschsprachigen Kliniken und Publikationen wird Fieber häufig als Körpertemperatur  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  definiert [12].

Die Therapie ist abhängig von der Fieberursache (Infektion (z.B. Pneumonie, Harnwegsinfekt, Clostridium difficile, etc.) vs nicht-infektiöse Ursachen (etwa Herzinfarkt, Bluttransfusion, Medikamenten-induziertes Fieber, etc.)). Bei Verdacht auf eine Infektion sollte ehestmöglich mit einer antimikrobiellen Therapie begonnen werden [11].

**keine allgemeingültige Definition**

**normale Körpertemperatur ist variabel**

**unterschiedliche Fieberdefinitionen**

**Therapie abh. von Fieberursache**

## 1.1.7 Sepsis

Die Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock sind ein Krankheitskontinuum, das eine systemische Reaktion des Organismus auf eine Infektion darstellt. Diese wird über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Parametern und Organfunktionen definiert [13].

Eine *Sepsis* liegt vor, wenn die folgenden Kriterien 1 und 2 erfüllt sind, eine *schwere Sepsis* besteht, wenn die folgenden Kriterien 1 bis 3 erfüllt sind [13]:

**systemische Reaktion auf Infektion**

**Definition Sepsis/ schwere Sepsis**

1. Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation
2. Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (severe inflammatory host response (SIRS)) anhand folgender Kriterien: Hypo- oder Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Hyperventilation, Leukozytose, Leukopenie, Linksverschiebung im Differentialblutbild
3. Infektionsbezogene Organdysfunktion: akute Enzephalopathie, Thrombozytopenie, arterielle Hypoxämie ohne manifeste pulmonale oder kardiale Erkrankung als Ursache, renale Dysfunktion, metabolische Azidose

**Definition septischer Schock**

Ein *septischer Schock* liegt vor, wenn folgende drei Kriterien erfüllt sind [13]:

1. Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation
2. Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion
3. Nachweis einer arteriellen Hypotonie trotz adäquater Volumentherapie

**kausale/ supportive Therapie**

Die Therapie umfasst die kausale (Fokussanierung, antimikrobielle Therapie) sowie die supportive Therapie (hämodynamische Stabilisierung, Airway-Management und Beatmung, Ernährung, Thromboseprophylaxe, etc.) [13].

### 1.1.8 Meningitis/Meningoenzephalitis

**infektiös durch verschiedene Erreger**

Eine infektiöse Meningitis kann bakteriell, viral oder durch atypische Erreger bedingt sein.

Die *bakterielle* (eitrige) Meningitis im Erwachsenenalter ist am häufigsten bedingt durch eine Infektion mit Pneumokokken und Meningokokken, gefolgt von Listerien, Staphylokokken, gramnegativen Enterobakterien (inkl. *Pseudomonas aeruginosa*) und *Haemophilus influenzae* [14].

Die Inzidenz *viraler* Meningitiden/Meningoenzephalitiden ist regional unterschiedlich bei variierendem Erregerspektrum. In Mitteleuropa spielen vor allem das Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis (FSME)-Virus, Herpes-simplex-Viren (HSV), Varicella-zoster-Viren (VZV), Mumpsvirus, Humane Immundefizienzvirus (HIV), Zytomegalievirus (CMV), Coxsackievirus sowie Enteroviren etc. eine Rolle [15, 16].

Zu den *atypischen Erregern* zählen Bakterien, die nicht zu eitriger Einschmelzung bzw. Reaktion führen (z.B. Neurosyphilis, Neuroborreliose, Neurotuberkulose), Protozoen (etwa Toxoplasmose, Malaria) und Helminthen (Würmer) [17].

**antimikrobielle/ symptomatische Therapie**

Die Therapie besteht in der erregerspezifischen antimikrobiellen Therapie bzw. wenn eine solche nicht verfügbar ist, in der symptomatischen Behandlung.

### 1.1.9 Konvulsiver Status epilepticus

**epileptischer Anfall**

Als Status epilepticus bezeichnet man entweder einen epileptischen Anfall (Krampfanfall), der länger als fünf (generalisiert tonisch-klonische Anfälle) bzw. 20-30 Minuten (fokale Anfälle/Absencen) dauert oder eine Sequenz



(mit gleicher Mindestdauer) von einzelnen epileptischen Anfällen in kurzen Abständen, zwischen denen keine vollständige Restitution (klinisch oder elektroenzephalographisch) erfolgt [18].

Der Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA) ist ein lebensbedrohlicher neurologischer Notfall mit hoher Mortalität (rund 20%) und Morbidität, welcher eine sofortige intravenöse Therapie erfordert. Bei fehlendem Ansprechen auf Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam) innerhalb von ca. 10 Minuten wird die Gabe von Phenytoin bzw. alternativ mit Phenobarbital oder Valproat empfohlen. Bei Therapieresistenz werden Narkotika empfohlen [18].

**medikamentöse  
Therapie**

### 1.1.10 Akutes Leberversagen

Es besteht derzeit keine allgemeingültige Definition des akuten Leberversagens (ALV) für den deutschsprachigen bzw. europäischen Raum. Generell bezeichnet ein ALV den plötzlichen Verlust der Leberfunktion ohne vorbestehende Lebererkrankung. Dies kann unterschiedliche Ursachen haben, wie Intoxikationen (Paracetamol, Knollenblätterpilz, etc.), Virushepatitiden, immunologische Erkrankungen (etwa Autoimmunhepatitis), metabolische Erkrankungen (wie Morbus Wilson), schwangerschaftsassozierte Erkrankungen (z.B. Schwangerschaftsfettleber) und vaskuläre Ursachen (wie Ischämie, Schock) [19].

**keine allgemeingültige  
Definition**

**unterschiedliche  
Ursachen**

Ein ALV führt u.a. zu einer hepatischen Enzephalopathie (HE), die je nach Schweregrad in vier Stadien (Stadium I = milde HE, Stadium IV = Koma) eingeteilt wird [19, 20]. Diese können ineinander übergehen und sind potentiell reversibel, jedoch ist eine Verschlechterung von Stadium II zu Stadium III Zeichen einer irreversiblen Leberschädigung und erfordert eine ehestmögliche Lebertransplantation. Die spezifische konservative Therapie ist abhängig von der Ursache des ALV [19].

**hepatische  
Enzephalopathie**

**Lebertransplantation,  
spezifische konservative  
Therapie**

### 1.1.11 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (ANV) stellt eine plötzliche Verminderung der Nierenfunktion dar, die auf unterschiedliche prärenale (verminderte Nierendurchblutung), renale (parenchymale oder vaskuläre Nierenerkrankungen) und postrenale (Obstruktion der ableitenden Harnwege) Ursachen zurückgeführt werden kann [21].

**plötzliche  
Verminderung der  
Nierenfunktion**

**unterschiedliche  
Ursachen**

Das ANV ist definiert als [21]:

- ❖ Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) innerhalb von 48 Stunden ODER
- ❖ Anstieg des Serumkreatinins um das 1,5-fache des Ausgangswertes (der letzten sieben Tage) ODER
- ❖ Urinausscheidung  $< 0.5$  ml/kg/h über 6 Stunden.

Diese Definition stellt eine Kombination der Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease (RIFLE)- und Acute Kidney Injury Network (AKIN)-Kriterien dar [21].

Je nach Schweregrad des ANV erfolgt in Abhängigkeit von der Höhe des Serumkreatinins bzw. geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) sowie

**3 Stadien**

<b>Therapie abhängig von Ursache/ Schweregrad</b>	der Urinausscheidung eine Einteilung des ANV in drei Stadien [21]. Die Therapie ist abhängig vom Schweregrad sowie der Ursache des ANV [21].
---	---

## 1.2 Beschreibung der Leistung

<b>milde TH: 32-34°C</b>	Als milde therapeutische Hypothermie bezeichnet man im Allgemeinen ein Absenken der Körpertemperatur auf 32 bis 34°C, wodurch viele Abläufe, die zu einem verzögerten Zelltod führen, sowie der programmierte Zelltod (Apoptose) unterdrückt werden und die zerebrale Sauerstoffrate gesenkt wird. Die therapeutische Hypothermie verläuft in drei Phasen: Einleitung, Erhaltung und Wiedererwärmung [2].
<b>senkt zerebrale O<sub>2</sub>-Rate</b>	
<b>verläuft in 3 Phasen</b>	
<b>aufwendiges Verfahren</b>	
<b>nicht-invasiv vs invasiv</b>	
<b>systemisch vs lokal</b>	Generell ist die therapeutische Hypothermie ein aufwendiges Verfahren, das entweder nicht-invasiv (externe Kühlung der Körperoberfläche) oder invasiv (interne/endovaskuläre Kühlung) erfolgen kann. Weiters kann die therapeutische Hypothermie systemisch oder lokal (z.B. Kühlen des Schädels) durchgeführt werden. Nicht-invasive Techniken der therapeutischen Hypothermie umfassen u.a. Oberflächenkühlung mit Eisbeutel/nassen Tüchern, Kühldecken oder -kissen, Decken mit Wasser- oder Luftkreislauf, Gelbeschichteten Kissen mit Wasserkreislauf und Wasserimmersion. Invasiv kann eine therapeutische Hypothermie z.B. durch kalte Infusionslösungen, Kühlkatheter (intravaskuläre Wärmeaustauscher) oder einen kardiopulmonalen Bypass erreicht werden [1, 2]. Tabelle 1.2-1 zeigt eine Übersicht verschiedener Geräte zur internen bzw. externen Kühlung, die – neben „low-tech“ Methoden (wie Infusion kalter Kochsalzlösung) - in den eingeschlossenen Studien verwendet wurden.
<b>„low-tech“ vs „high-tech“</b>	

Table 1.2-1: Devices for internal or external cooling

	Device	Manufacturer	Cooling method	Indication	FDA Approval
<b>Internal cooling</b>	The Reprieve® Endovascular Temperature Therapy System	ZOLL Medical, Corp.; Chelmsford, Massachusetts/ US (former: Radiant Medical, Inc.; Redwood City, California/ US)	endovascular	stroke	01/2007: in cardiac surgery patients to achieve and/or maintain normothermia during surgery and recovery/ intensive care 06/2007: in neurosurgical patients to induce, maintain, and reverse mild hypothermia during surgery and recovery/ intensive care
	COOLGARD™ 3000/ Alsius Catheter Thermal Regulation System (Icy™ or Fortius™ model catheter)	ZOLL Medical, Corp.; Chelmsford, Massachusetts/ US (former: Alsius Corporation, Irvine, California/ US)	endovascular	spinal cord injury, cardiogenic shock, refractory status epilepticus	10/2003: in cardiac surgery patients to achieve and/or maintain normothermia during surgery and recovery/ intensive care 10/2003: in neurosurgery patients to induce, maintain and reverse mild hypothermia during surgery and recovery/ intensive care
	Gambro Prismaflex™ System	Gambro Renal Products; Lakewood, Colorado/ US	continuous venovenous hemofiltration	meningitis/ meningococcal meningitis	10/2004: continuous solute and/or fluid removal in patients with acute renal failure or fluid overload
<b>External cooling</b>	Bair Hugger	Augustine Medical, Inc.; Eden Prairie, Minnesota/ US	forced air method	stroke	06/1992
	Aquamatic K	Gorman Rupp Industries; NA	cooling blanket	stroke	10/1997
	Arctic Sun™ Temperature Management System	Medivance, Inc.; Louisville, Colorado/ US	hydrogel-coated self-adhesive pads	refractory fever	10/2000: for monitoring and controlling patient temperature
	Hemotherm Unit	Cincinnati Sub-Zero Products, Inc.; Cincinnati, Ohio/ US	surface cooling	septic adult respiratory distress syndrome	08/1981

<b>Vor- bzw. Nachteile der externen vs internen Kühlung</b>	Obwohl die externe Oberflächenkühlung einfach anzuwenden ist, liegt der Nachteil in der langen Dauer bis zum Erreichen der Zieltemperatur (durchschnittlich zwei bis acht Stunden) sowie im möglicherweise verstärkt auftretenden Shivering (Schüttelfrost) [1]. Im Gegensatz dazu ist bei interner Kühlung eine genauere Temperaturkontrolle möglich [2].
<b>invasive vs nicht-invasive Messung der Körpertemperatur</b>	Die Messung der Körpertemperatur kann nicht-invasiv (z.B. axillär, oral, rektal, tympanal (Trommelfell)) oder invasiv (wie mittels Pulmonalarterien-, Harnblasen- oder Ösophaguskatheter) erfolgen. Die invasive Messung der Körperkerntemperatur mittels Pulmonalarterienkatheter wird vielfach als Standard angesehen [11].
<b>Komplikationen: u.a. Shivering, Herzrhythmus- bzw. Gerinnungsstörungen, Infektionen</b>	Die häufigste Komplikation der therapeutischen Hypothermie ist Shivering, eine physiologische Reaktion des Körpers, welche die Wärmeproduktion erhöht und somit die Abkühlungsrate senkt. Weitere potentielle Komplikationen umfassen Herzrhythmusstörungen (Bradykardie), Elektrolytstörungen, insulinpflichtige Hyperglykämie, Infektionen (wie Pneumonie oder Sepsis) und Gerinnungsstörungen (Blutungsneigung) [2, 22].
<b>langsame Wiedererwärmung mit 0,25 bis 0,5°C/h</b>	Das Wiedererwärmen der PatientInnen wird generell mit 0,25 bis 0,5°C pro Stunde empfohlen, die optimale Geschwindigkeit der Wiedererwärmung ist jedoch nicht bekannt [2].

### 1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

<b>ERC Guidelines 2010: TH nach Kreislaufstillstand 32-34°C für 12-24h</b>	Laut den aktuellen Guidelines des European Resuscitation Council aus dem Jahr 2010 [2] ist die therapeutische Hypothermie indiziert bei komatösen Überlebenden eines präklinischen Kreislaufstillstandes, wenn der initiale Rhythmus Kammerflimmern war. Dabei sollte eine Temperatur zwischen 32 und 34°C für 12 bis 24 Stunden aufrechterhalten werden. Des Weiteren wird darauf verwiesen, dass die Anwendung der therapeutischen Hypothermie auch bei anderen Formen des Kreislaufstillstandes, wie anderen initialen Herzrhythmen, klinischem Kreislaufstillstand, Kreislaufstillstand bei Kindern vertretbar scheint, wenn auch durch weniger zuverlässige Daten belegt [2].
<b>Kontraindikationen</b>	Als Kontraindikationen gelten schwere systemische Infektionen, nachgewiesenes Multiorganversagen sowie eine vorbestehende Gerinnungsstörung [2].
<b>Ziel: besseres neurologisches Ergebnis, reduzierte Mortalität</b>	Ziel der Behandlung ist es, die Mortalität zu vermindern und das neurologische Outcome der betroffenen PatientInnen zu verbessern.

## 2 Literatursuche und -auswahl

### 2.1 Fragestellung

Ist die milde therapeutische Hypothermie (32 bis 34°C) bei Erwachsenen (durchgeführt auf einer Intensivstation für mindestens 24 Stunden im Anschluss an ein Ereignis) in den in Tabelle 2.2-1 genannten Indikationsgebieten wirksamer und sicherer als die konventionelle Therapie unter Normothermie?

**PICO-Fragestellung**

### 2.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für Studien sind in Tabelle 2.2-1 dargestellt.

**Einschlusskriterien**

*Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria for studies according to PICO(S)*

Population	Adults ≥18 years with one of the following indications: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiac arrest</li> <li>• Stroke</li> <li>• Traumatic brain injury</li> <li>• Spinal cord injury</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Refractory fever</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Meningitis/meningoencephalitis</li> <li>• Convulsive status epilepticus</li> <li>• Acute liver failure</li> <li>• Acute kidney injury</li> </ul>
Intervention	Mild therapeutic hypothermia (32 to 34°C) <sup>3</sup> , conducted on an intensive care unit for at least 24 hours following an event
Control	Conventional care without mild therapeutic hypothermia
Outcomes	
Efficacy	Mortality/ survival Disease-specific outcomes
Safety	Mortality Major adverse events Minor adverse events
Study design	
Efficacy	Systematic reviews or prospective controlled trials (depending on indication)
Safety	Systematic reviews or prospective trials (depending on indication)

<sup>3</sup> Zusätzlich wurde eine Studie eingeschlossen, welche die therapeutische Hypothermie mit einer Zieltemperatur von 35-37,5°C bei PatientInnen mit Schädel-Hirn-Trauma evaluierte. Des Weiteren wurden drei Studien zu zwei Indikationen (therapierefraktäres Fieber, Sepsis) eingeschlossen, in denen febrile PatientInnen extern bzw. intern gekühlt wurden, um eine Normothermie (Zieltemperatur 36,5-37°C) zu erreichen.

## 2.3 Ausschlusskriterien

<b>Ausschlusskriterien</b>	Studien mit folgenden Merkmalen wurden nicht berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"><li>✿ Kinder und Jugendliche &lt;18 Jahre<sup>4</sup></li><li>✿ Perioperative, -interventionelle/ intraoperative therapeutische Hypothermie</li><li>✿ Publikationen in anderen Sprachen als Englisch oder Deutsch</li></ul>
----------------------------	--

## 2.4 Literatursuche

<b>Cochrane Reviews</b>	Am 29.08.2012 wurde zunächst nach (systematischen) <i>Cochrane Reviews</i> in der Cochrane Library gesucht und es wurden insgesamt 23 Quellen identifiziert. Die Suchstrategie befindet sich im Appendix 9.3.1.
<b>systematische Reviews</b>	<p>Im nächsten Schritt erfolgte von 29.8. bis 30.08.2012 eine systematische Literatursuche nach weiteren <i>systematischen Reviews</i> (außer Cochrane Reviews) in folgenden Datenbanken:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✿ Embase</li><li>✿ Medline via Ovid</li><li>✿ CRD</li></ul> <p>Es wurden insgesamt 77 Quellen gefunden. Die Suchstrategien befinden sich im Appendix 9.3.2.</p>
<b>Primärstudien</b>	<p>Anschließend wurde am 31.08.2012 nach <i>Primärstudien</i> in folgenden Datenbanken gesucht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✿ Embase</li><li>✿ Medline via Ovid</li><li>✿ Cochrane</li></ul> <p>Diese Suche ergab 440 Treffer. Die Suchstrategie befindet sich im Appendix 9.3.3.</p>
<b>laufende Studien</b>	Es wurde nach der besten verfügbaren Evidenz je Indikation, d.h. (absteigend) zunächst nach systematischen (Cochrane) Reviews und dann nach randomisierten kontrollierten Studien, prospektiven kontrollierten Studien, prospektiven Fallserien (nur für Sicherheitsaspekte), gesucht. Falls keine publizierten Studien identifiziert werden konnten, suchten wir nach <i>laufenden klinischen Studien</i> in folgenden Registern:

---

<sup>4</sup> Es wurde ein Cochrane-Review (Sydenham 2009) eingeschlossen, welcher die therapeutische Hypothermie beim Schädel-Hirn-Trauma evaluierte. Dieser inkludierte insgesamt 23 RCTs, davon 4 RCTs mit Kindern <18 Jahren, 7 RCTs mit Kindern und Erwachsenen sowie 4 RCTs mit Erwachsenen ≥18 Jahren. Das Alter der PatientInnen in den verbleibenden 8 RCTs wurde nicht angegeben.

- ❖ ClinicalTrials.gov (U.S. National Institutes of Health):  
[www.clinicaltrials.gov/ct2/home](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home)
- ❖ World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP): <http://apps.who.int/trialsearch/>
- ❖ European Clinical Trials Database (EudraCT):  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

## 2.5 Literatursauswahl Cochrane Reviews

### Literatursauswahl aus 23 Quellen

Insgesamt standen 23 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (MW, TS) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person (CW) gelöst. Es wurde nach der besten verfügbaren Evidenz je Indikation gesucht. Demnach wurden vier Cochrane Reviews zu drei Indikationen (Herz-Kreislauf-Stillstand, Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma) [23-26] identifiziert. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.5-1 dargestellt:

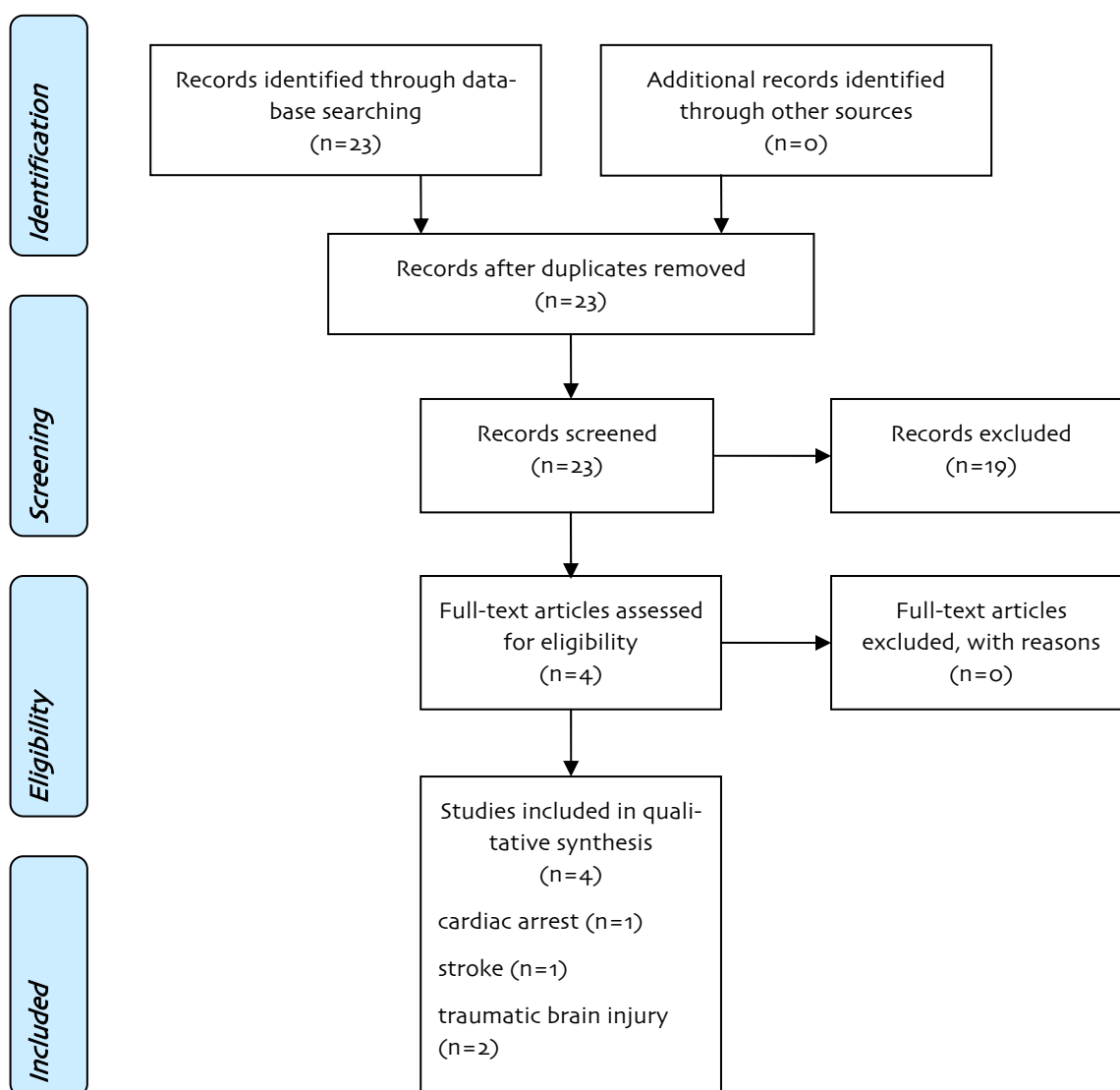


Abbildung 2.5-1: Darstellung des Auswahlprozesses für Cochrane Reviews (PRISMA Flow Diagram)



## 2.6 Literatursuche Systematische Reviews (außer Cochrane)

Insgesamt standen 77 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (MW, TS) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person (CW) gelöst. Es wurde nach der besten verfügbaren Evidenz je Indikation gesucht. Indikationen, für die bereits Cochrane Reviews identifiziert werden konnten, wurden im Rahmen dieser Literatursuche nicht mehr berücksichtigt. Es konnte ein systematisches Review prospektiver Fallserien zur Indikation akutes Leberversagen identifiziert werden [27]. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.6-1 dargestellt:

Literatursuche aus 77 Quellen

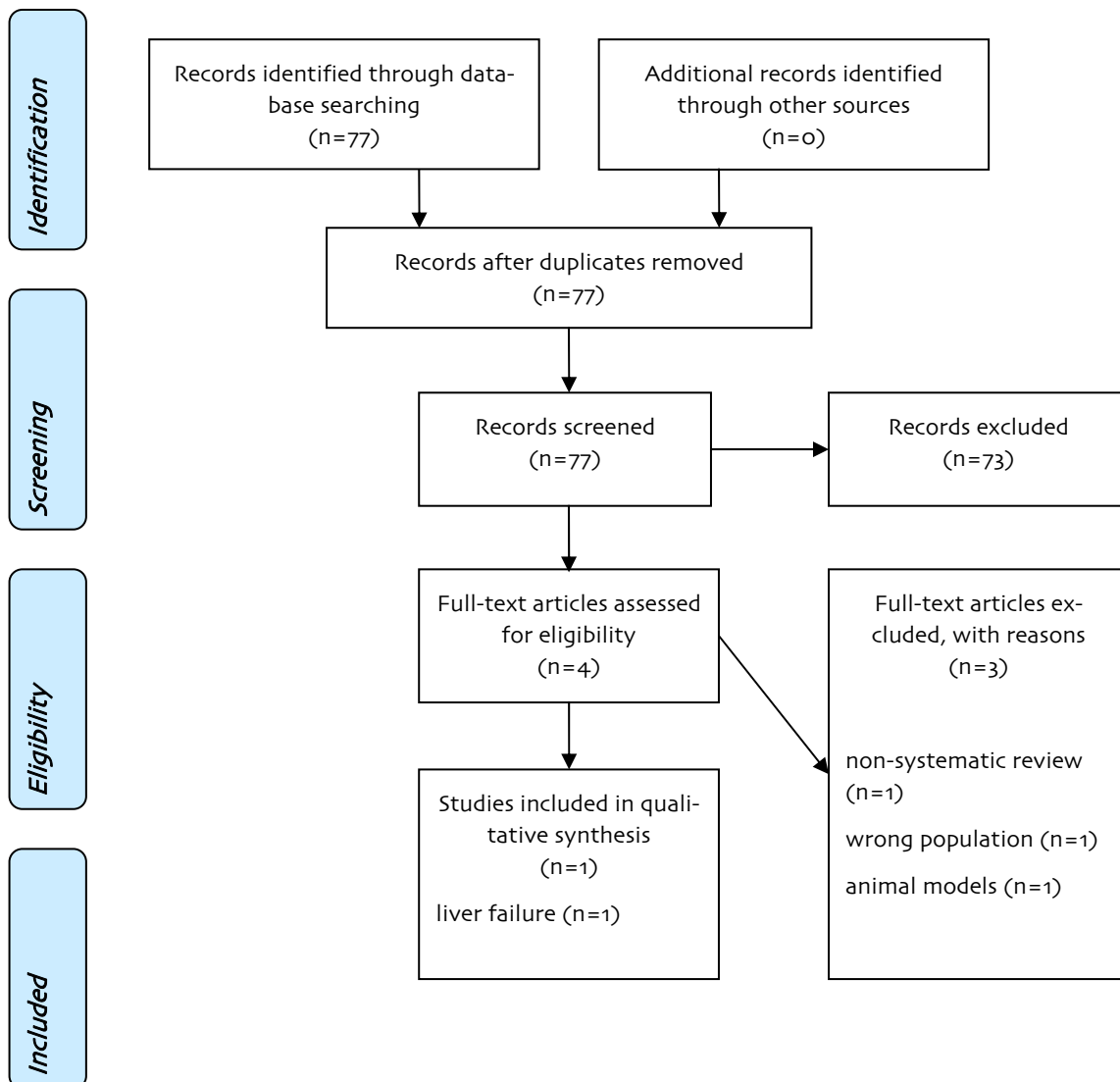


Abbildung 2.6-1: Darstellung des Auswahlprozesses für Systematische Reviews außer Cochrane Reviews (PRISMA Flow Diagram)

## 2.7 Literatursauswahl Primärstudien

### Literatursauswahl aus 442 Quellen

Insgesamt standen 442 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (MW, TS) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person (CW) gelöst. Es wurde nach der besten verfügbaren Evidenz je Indikation gesucht. Indikationen, für die bereits Cochrane Reviews bzw. andere systematische Reviews (außer Cochrane) identifiziert werden konnten, wurden im Rahmen dieser Literatursauswahl nicht mehr berücksichtigt. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.7-1 dargestellt:

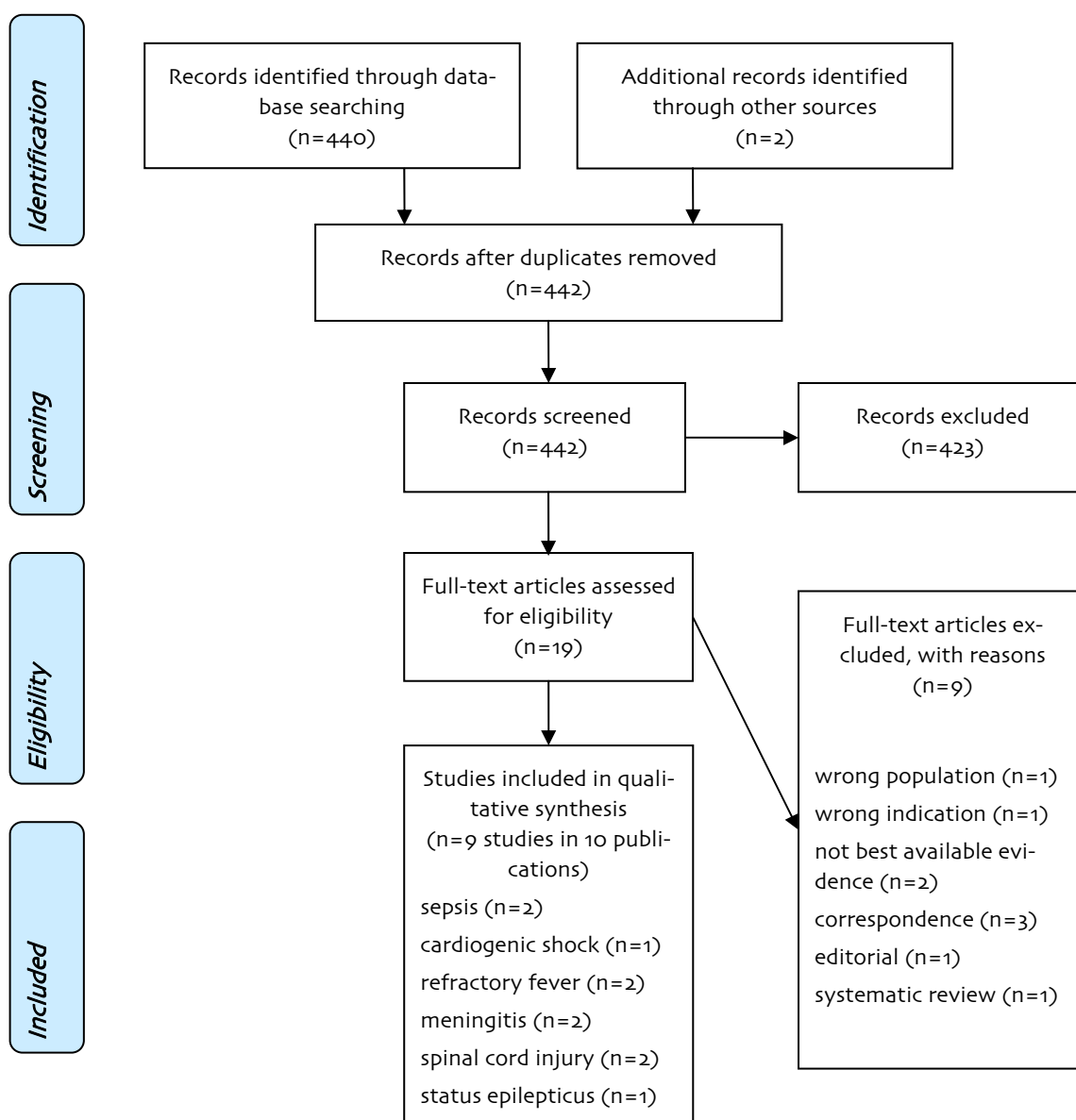


Abbildung 2.7-1: Darstellung des Auswahlprozesses für Primärstudien (PRISMA Flow Diagram)

## 3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen (MW, TS), unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person (CW) gelöst.

Die vollständige Qualitätsbeurteilung der inkludierten Studien findet sich im Appendix 9.1. Weiters findet die Qualitätsbeurteilung Berücksichtigung in Tabelle 5-3 der Evidenzübersicht.

**Qualitätsbeurteilung durch zwei WissenschaftlerInnen**

## 4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person (MW) durchgeführt. Eine zweite Person (TS) überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

**Datenextraktion und -kontrolle**

### 4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Tabelle 4.1-1 zeigt eine Übersicht der besten verfügbaren Evidenz je Indikation. Demnach liegen für drei Indikationen (*Herz-Kreislauf-Stillstand*, *Schlaganfall*, *Schädel-Hirn-Trauma*) Cochrane Reviews vor [23-26]. Für die Indikation Sepsis gibt es jeweils eine randomisierte kontrollierte Studie sowie eine nicht-randomisierte, kontrollierte Studie (mit unterschiedlichen Zieltemperaturen) [28, 29]. Die beste verfügbare Evidenz für die Indikationen *kardiogener Schock*, *therapierefraktäres Fieber*, *Meningitis/Meningoenzephalitis* und *akutes Leberversagen* sind prospektive, unkontrollierte Fallserien [9, 10, 27, 30-32]. Zur *Rückenmarkverletzung* liegt eine retrospektive, unkontrollierte Fallserie vor, zu der es zwei Publikationen gibt [33, 34]. Die Ergebnisse der prospektiven und retrospektiven Fallserien wurden aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns im Folgenden lediglich zur Bewertung der Sicherheit, nicht jedoch der Wirksamkeit herangezogen. Für die Indikation *Status epilepticus* konnte eine Publikation mit einzelnen Fallberichten identifiziert werden [35], deren Ergebnisse jedoch nicht berichtet werden, weil das Studiendesign weder den Einschlusskriterien für Wirksamkeit noch jenen für Sicherheit entspricht. Für das *akute Nierenversagen* wurden keine publizierten Studien gefunden.

In den Kapiteln 4.1.1 bis 4.1.11 werden die identifizierten Studien je Indikation tabellarisch und in Textform dargestellt. In Kapitel 5 werden laufende oder bereits abgeschlossene Studien aufgelistet (Tabellen 5-1 und 5-2). Schließlich werden die Informationen in Form einer Evidenzübersicht (Tabelle 5-3) zusammengefasst.

**4 Cochrane Reviews: Herz-Kreislauf-Stillstand, Schlaganfall, SHT**

**1 RCT/1 CCT: Sepsis**

**6 prospektive Fallserien: kardiogener Schock, terapierefraktäres Fieber, Meningitis, ALV**

**1 retrospektive Fallserie: Rückenmarkverletzung**

**1 Fallbericht: Status epilepticus**

**keine publizierte Studie: ANV**

**Evidenzübersicht in Tabelle 5-3**

Table 4.1-1: Overview of the highest level of available evidence from clinical studies per indication

Indication	Published literature							Registered ongoing or completed studies
	Cochrane Review	Systematic Review (other than Cochrane)	Randomised controlled trial	Prospective controlled trial	Prospective case-series	Retrospective case-series	Single case report(s)	
Cardiac arrest	✓							
Stroke	✓							
Traumatic brain injury <sup>5</sup>	✓							
Sepsis <sup>6</sup>	-	-	✓	✓				
Cardiogenic shock	-	-	-	-	✓			
Refractory fever	-	-	-	-	✓			
Meningitis/ meningoen- cephalitis	-	-	-	-	✓			
Acute liver failure	-	-	-	-	✓			
Spinal cord injury	-	-	-	-	-	✓		
Convulsive status epilepticus	-	-	-	-	-	-	✓	
Acute kidney injury	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>5</sup> We identified 2 Cochrane reviews with different target temperatures of TH (1 Cochrane review with a target temperature of  $\leq 35^{\circ}\text{C}$ ; 1 Cochrane review with a target temperature of  $\geq 35^{\circ}\text{C}$ )

<sup>6</sup> We identified 2 controlled trials with different target temperatures of TH (1 RCT with a target temperature of  $36.5\text{-}37^{\circ}\text{C}$  in febrile pts; 1 CCT with a target temperature of  $32\text{-}35^{\circ}\text{C}$ )

## 4.1.1 Herz-Kreislauf-Stillstand

Tabelle 4.1-2 zeigt Charakteristika und Ergebnisse des eingeschlossenen Cochrane Reviews [23] zur therapeutischen Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand.

Tabelle 4.1-2: Included systematic review of therapeutic hypothermia in patients successfully resuscitated after cardiac arrest

Author, year, reference number	Arrich (2009) [23]			
Country	AT			
Sponsor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unrestricted scientific grant to the Medical University of Vienna from Alsius Corporation</li> <li>- travel grants from Alsius Corporation and Kinetic Concepts, Inc (KCI)</li> <li>- honoraria for lectures from Medivance and KCI</li> </ul>			
Indication	adult patients ( $\geq 18$ yrs) who were successfully resuscitated after cardiac arrest (in-hospital or out-of-hospital)			
Intervention	Therapeutic hypothermia <ul style="list-style-type: none"> <li>- applied within 6 hours of arrival at hospital</li> <li>- regardless of method</li> <li>- any body target temperature below 35°C</li> </ul>			
Control	standard treatment			
Study design	SR + MA			
Last date searched	01/2007			
Included studies	RCTs and quasi-randomised controlled trials			
Number of included studies	5 (4 trials, 1 abstract)			
Number of included patients	481			
Outcomes				
Primary				
Neurological recovery: good neurological outcome <sup>7</sup>	RR	95% CI	I <sup>2</sup>	P
- total (5 studies/ 479 pts)	1.55	1.24, 1.94	57% <sup>8</sup>	0.00012
- conventional cooling (3 studies/ 383 pts)	1.55	1.22, 1.96	32%	0.00027
- cooling with haemofiltration (1 study/ 42 pts)	0.71	0.32, 1.54	NA	0.38
- unknown method of cooling (1 study/ 54 pts)	4.5	1.17, 17.30	NA	0.029

<sup>7</sup> Good neurological outcome defined as cerebral performance categories (CPC) of one or two (CPC five point scale; 1 = good cerebral performance to 5 = brain death)

<sup>8</sup> Statistical heterogeneity was considered relevant if I<sup>2</sup> (percentage of total variation across studies due to heterogeneity) was >50%. In this case, clinical heterogeneity was due to different cooling methods.

Secondary				
Survival	RR	95% CI	I <sup>2</sup>	P
- conventional cooling (3 studies/ 383 pts): survival to discharge	1.35	1.10, 1.65	0%	<b>0.0038</b>
- cooling with haemofiltration (1 study/ 42 pts): survival at 6 months	0.71	0.32, 1.54	NA	0.38
Long-term survival	no evidence			
Quality of life at 6 months and long-term	no evidence			
Dependency	no evidence			
Cost-effectiveness	no evidence			
Adverse events				
Bleeding of any severity, need for platelet transfusion, pneumonia, sepsis, pancreatitis, renal failure or oliguria, haemodialysis, pulmonary edema, seizures, lethal or long lasting arrhythmia, cardiac complications, hypokalaemia, hypophosphataemia	no significant differences between groups			
Authors' conclusions				
"Conventional cooling methods to induce mild therapeutic hypothermia seem to improve survival and neurological outcome after cardiac arrest. Our review supports the current best medical practice as recommended by the International Resuscitation Guidelines."				

#### 1 Cochrane Review

Wir identifizierten einen Cochrane Review [23], der die therapeutische Hypothermie bei Erwachsenen nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes evaluierte.

5 RCTs und quasi-RCTs,  
481 PatientInnen,  
TH 32-34°C

Es wurden insgesamt 5 RCTs bzw. quasi-randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, in denen 481 PatientInnen entweder mit therapeutischer Hypothermie oder der Standardtherapie behandelt wurden. In drei der fünf Studien erfolgte die therapeutische Hypothermie mit konventionellen Methoden (cool packs, cooling blanket, cooling helmet), in einer Studie wurde die therapeutische Hypothermie durch Hämofiltration erreicht und in einer Studie verbleibt die Methode unklar. Die Körpertemperatur in allen fünf Studien betrug zwischen 32 und 34°C [23].

#### Wirksamkeit

good cerebral  
performance 1-2:  
1,5fach höhere  
Wahrscheinlichkeit nach  
TH als nach  
Standardtherapie

Der primäre Endpunkt war ein „gutes neurologisches Ergebnis“ definiert als „cerebral performance categories“ (CPC) zwischen 1 und 2 auf einer Skala von 1 (good cerebral performance) bis 5 (brain death). Eine Meta-Analyse aller fünf Studien zeigte eine statistisch signifikante, 1,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit eines guten neurologischen Ergebnisses nach therapeutischer Hypothermie als nach Standardtherapie. Die statistische Auswertung lieferte zwar Hinweise auf Heterogenität der Studien bedingt durch die verschiedenen Hypothermie-Methoden, jedoch erzielte eine Meta-Analyse der drei Studien mit konventionellen Hypothermie-Methoden ebenfalls ein signifikantes Ergebnis zugunsten der therapeutischen Hypothermie [23].

Überleben: signifikant  
besser nach TH als nach  
Standardtherapie

Des Weiteren zeigte eine Meta-Analyse der drei Studien mit konventionellen Hypothermie-Methoden einen signifikanten Überlebensvorteil der Hypothermie-PatientInnen hinsichtlich des Überlebens bis zur Krankenhausentlassung verglichen mit der Kontrollgruppe. Für weitere sekundäre

Endpunkte, wie Langzeit-Überleben, Lebensqualität, Abhängigkeit und Kosteneffektivität wurde in den eingeschlossenen Studien keine Evidenz gefunden [23].

### Sicherheit

In Bezug auf verschiedene unerwünschte Nebenwirkungen, wie Blutungen, Pneumonie, Sepsis, Pankreatitis, etc., zeigte sich kein Unterschied zwischen Hypothermie-PatientInnen und PatientInnen, denen eine Standardtherapie zuteil wurde [23].

**unerwünschte NW: kein Gruppenunterschied**

### Schlussfolgerung der StudienautorInnen

Die AutorInnen dieses Cochrane Reviews schlussfolgerten, dass konventionelle Hypothermie-Methoden nach Herz-Kreislauf-Stillstand das Überleben sowie das neurologische Ergebnis verbessern [23].

**TH verbessert Überleben und neurologisches Ergebnis**

## 4.1.2 Schlaganfall

In Tabelle 4.1-3 sind die Charakteristika und Ergebnisse des eingeschlossenen Cochrane Reviews [24] zur therapeutischen Hypothermie bei Schlaganfall dargestellt.

Tabelle 4.1-3: Included systematic review of therapeutic hypothermia in patients with acute stroke

Author, year, reference number	Den Hertog (2009) [24]			
Country	NL			
Sponsor	none			
Indication	adult patients (>18 yrs) within 24 hours of a cerebral infarction or primary intracerebral haemorrhage			
Intervention	Therapeutic hypothermia - started within 24 hours after symptom onset - physical or pharmacological methods or combinations thereof			
Control	placebo or open label			
Study design	SR + MA			
Last date searched	11/2007 – 12/2007			
Included studies	RCTs and CCTs			
Number of included studies	8 (6 RCTs, 2 CCTs)			
Number of included patients	423			
Outcomes				
Primary				
Poor functional outcome: death or dependency mRS $\geq 3$ at the end of follow-up	OR	95% CI	I <sup>2</sup>	p
- total (9 studies/ 350 pts)	0.92	0.59, 1.42	0%	0.69

- pharmacological temperature reduction (7 studies/ 291 pts)	0.93	0.57, 1.50	0%	0.77
- physical temperature reduction (2 studies/ 59 pts)	0.85	0.30, 2.45	72% <sup>9</sup>	0.77
<b>Secondary</b>				
Death from all causes	OR	95% CI	I <sup>2</sup>	P
- total (10 studies/ 423 pts)	0.86	0.48, 1.54	0%	0.62
- pharmacological temperature reduction (7 studies/ 291 pts)	0.80	0.38, 1.70	0%	0.56
- physical temperature reduction (3 studies/ 132 pts)	0.96	0.39, 2.40	0%	0.94
Mean body temperature 24 hours after start of treatment	MD	95% CI	I <sup>2</sup>	P
- total (5 studies/ 238 pts)	-0.21°C	-0.28°C, -0.15°C	33%	<0.00001
Intracranial or extracranial haemorrhages or haemorrhagic transformation of infarctions (I vs C)	- symptomatic haemorrhagic transformation (2 studies/ 79 pts): 3 vs 0 - intracerebral haematoma during treatment (1 study/ 19 pts): 1 vs 0 - extracranial haemorrhage: 0			
Number of infections	OR	95% CI	I <sup>2</sup>	P
- total (10 studies/ 423 pts)	1.46	0.82, 2.61	0%	0.20
- pharmacological temperature reduction (7 studies/ 291 pts)	1.57	0.76, 3.27	0%	0.23
- physical temperature reduction (3 studies/ 132 pts)	1.27	0.48, 3.34	0%	0.63
Other side effects (I vs C)	- cardiac arrhythmias (1 study/ 40 pts): 3/20 vs 2/20 - hypotension (1 study/ 19 pts): 4/10 vs 1/9 - deep venous thrombosis (1 study/ 40 pts): 7/20 vs 4/20			
<b>Authors' conclusions</b>				
"Routine application of pharmacological or physical temperature reduction therapy for acute stroke cannot be recommended at present."				

**1 Cochrane Review** Es wurde ein Cochrane Review [24] gefunden, der die therapeutische Hypothermie bei erwachsenen Schlaganfall-PatientInnen evaluierte.

**6 RCTs und 2 CCTs, 423 PatientInnen** Der Review umfasst 8 Studien [10 Publikationen], davon 6 RCTs und 2 CCTs. Insgesamt wurden 423 PatientInnen entweder mittels therapeutischer Hypothermie oder in der Kontrollgruppe (z.B. Placebo) behandelt. Mit der therapeutischen Hypothermie wurde innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik begonnen, wobei diese physikalisch, pharmakologisch oder kombiniert erfolgte. Die angestrebte Körpertemperatur wurde nicht angegeben [24].

<sup>9</sup> Rough guide for the interpretation of thresholds of I<sup>2</sup> (percentage of total variation across studies due to heterogeneity) according to the Cochrane Handbook: 0 to 40% might not be important, 30 to 60% may represent moderate heterogeneity, 50 to 90% may represent substantial heterogeneity, 75 to 100% considerable heterogeneity.



## Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt war ein schlechtes funktionelles Outcome, definiert als Tod oder Abhängigkeit am Ende des Follow-up. Dieser Endpunkt wurde mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala (mRS), dem Barthel-Index oder einem Äquivalent gemessen. Die mRS umfasst 6 Schweregrade (0 = keine Symptome, 6 = Tod), wobei Tod oder Abhängigkeit von den StudienautorInnen als  $mRS \geq 3$  definiert wurde. In einer Meta-Analyse von 9 Studien (350 PatientInnen) konnte in Bezug auf diesen Parameter kein Gruppenunterschied festgestellt werden, ebenso wenig bei einer Meta-Analyse der Studien in Abhängigkeit von der verwendeten Hypothermie-Methode (pharmakologisch: 7 Studien mit 291 PatientInnen, physikalisch 2 Studien mit 59 PatientInnen) [24].

**schlechtes funktionelles  
Ergebnis: kein  
Gruppenunterschied**

## Sicherheit

In Bezug auf sekundäre Endpunkte, wie Mortalität und unerwünschte Nebenwirkungen (intra- od. extrakranielle Blutungen, Infektionen, etc.) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Nur hinsichtlich der durchschnittlichen Körpertemperatur 24 Stunden nach Beginn der Hypothermie zeigte sich, dass diese in der Hypothermie-Gruppe um rund  $0,2^{\circ}\text{C}$  geringer war als in der Kontrollgruppe und dieses Ergebnis war signifikant [24].

**Mortalität/  
unerwünschte NW: kein  
Gruppenunterschied**

## Schlussfolgerung der StudienautorInnen

Die AutorInnen dieses Cochrane Reviews schlussfolgerten, dass der Routineeinsatz von pharmakologischen oder physikalischen Hypothermie-Maßnahmen beim akuten Schlaganfall derzeit nicht empfohlen werden kann [24].

**TH beim akuten  
Schlaganfall nicht  
empfohlen**

### 4.1.3 Schädel-Hirn-Trauma

In Tabelle 4.1-4 sind die Charakteristika und Ergebnisse der beiden Cochrane Reviews [25, 26] zur therapeutischen Hypothermie bei Schädel-Hirn-Trauma wiedergegeben.

Tabelle 4.1-4: Included systematic review of therapeutic hypothermia in patients with traumatic brain injury

Author, year, reference number	Sydenham (2009) [26]				Saxena (2008) [25]	
Country	UK				AU	
Sponsor	- MRC project grant, UK - NHS R&D Programme, UK - Doris Duke Research Fellowship, US				- MRC project grant, UK - NHS R&D Programme, UK - Doris Duke Research Fellowship, US	
Indication	patients (children and adults) <sup>10</sup> with any closed traumatic head injury requiring hospitalisation				patients admitted to hospital following traumatic brain injury (all severities)	
Intervention	Therapeutic hypothermia - target temperature of <b>at most 35°C</b> for a period of at least 12 consecutive hours - locally or systemically therapeutic cooling (various methods) - started either immediately upon admission to the intensive care unit (ICU) or deferred until intracranial pressure became uncontrollable by conventional therapy				Therapeutic hypothermia - any physical or drug therapy that reduces temperature to <b>no less than 35°C</b>	
Control	NR				NR	
Study design	SR + MA				SR	
Last date searched	01 – 04/2009				04/2008	
Included studies	RCTs				RCTs	
Number of included studies	23				0	
Number of included patients	1,614				0	
<b>Outcomes</b>						
<b>Primary</b>						
All-cause mortality at the end of follow-up	OR	95% CI	I <sup>2</sup> <sup>11</sup>	P	Poor outcome at the end of follow-up (death or dependency): NA	
- total (21 studies/ 1,587 pts)	0.85	0.68, 1.06	13%	0.15		
Unfavourable outcome at the end of follow-up (death or severe disability)	OR	95% CI	I <sup>2</sup> <sup>12</sup>	P		
- total (21 studies/ 1,587 pts)	0.77	0.62, 0.94	48%	<b>0.011</b>		

<sup>10</sup> Of the 23 RCTs included in this review, 4 RCTs included only children <18 years, 7 RCTs included both children and adults, 4 RCTs included only adults ≥18 years and in the remaining RCTs the age of included patients remains unclear.

<sup>11</sup> Rough guide for the interpretation of thresholds of I<sup>2</sup> (percentage of total variation across studies due to heterogeneity) according to the Cochrane Handbook: 0 to 40% might not be important, 30 to 60% may represent moderate heterogeneity, 50 to 90% may represent substantial heterogeneity, 75 to 100% considerable heterogeneity.

<sup>12</sup> Rough guide for the interpretation of thresholds of I<sup>2</sup> (percentage of total variation across studies due to heterogeneity) according to the Cochrane Handbook: 0 to 40% might not be important, 30 to 60% may represent moderate heterogeneity, 50 to 90% may represent substantial heterogeneity, 75 to 100% considerable heterogeneity.

Secondary					
Frequency of pneumonia	OR	95% CI	I <sup>2</sup> <sup>13</sup>	P	
- total (11 studies/ 559 pts)	1.35	0.95, 1.91	50%	0.09	- death from all causes during the follow-up period: NA - further serious intracranial haemorrhage: NA - extracranial haemorrhage: NA - pneumonia or other serious infections: NA
Authors' conclusions					
"There is no evidence that hypothermia is beneficial in the treatment of head injury. Hypothermia may be effective in reducing death and unfavourable outcomes for traumatic head injured patients, but significant benefit was only found in low quality trials. Low quality trials have a tendency to overestimate the treatment effect. The high quality trials found no decrease in the likelihood of death with hypothermia, but this finding was not statistically significant and could be due to the play of chance. Hypothermia should not be used except in the context of a high quality randomised controlled trial with good allocation concealment."			"There are no completed randomised, placebo-controlled trials of modest cooling after TBI [traumatic brain injury] with information on patient-centred outcomes such as death and disability. Therefore, the routine application of therapy aimed at maintaining body temperature between 35°C and 37.5°C cannot be recommended at present."		

Wir identifizierten zwei Cochrane Reviews [25, 26] zur therapeutischen Hypothermie bei Schädel-Hirn-Trauma, von denen ein Review Studien zur therapeutischen Hypothermie mit einer Körpertemperatur von maximal 35°C einschloss, während die zweite Übersichtsarbeit Studien zur therapeutischen Hypothermie von mehr als 35°C einschloss.

**2 Cochrane Reviews, unterschiedliche Zieltemperaturen**

### Therapeutische Hypothermie, Zieltemperatur ≤35°C

In den ersten Cochrane Review [26] wurden insgesamt 23 RCTs eingeschlossen, in denen 1.614 Kinder und/oder Erwachsene nach geschlossenem Schädel-Hirn-Trauma in der Interventionsgruppe (therapeutische Hypothermie) oder Kontrollgruppe behandelt worden waren. Es wurden unterschiedliche, lokale oder systemische Methoden der therapeutischen Hypothermie angewendet, wobei mit dieser entweder sofort nach Einlieferung auf die Intensivstation oder bei unkontrolliertem Hirndruckanstieg begonnen wurde. Die Zieltemperatur betrug maximal 35°C und wurde für zumindest 12 Stunden aufrechterhalten.

**1 Cochrane Review: 23 RCTs, 1.614 PatientInnen, TH max. 35°C für 12h**

<sup>13</sup> Rough guide for the interpretation of thresholds of I<sup>2</sup> (percentage of total variation across studies due to heterogeneity) according to the Cochrane Handbook: 0 to 40% might not be important, 30 to 60% may represent moderate heterogeneity, 50 to 90% may represent substantial heterogeneity, 75 to 100% considerable heterogeneity.

<p><b>Mortalität: kein Gruppenunterschied</b></p> <p><b>Tod/ Behinderung: signifikant geringeres Risiko nach TH am Ende des Follow-up</b></p>	<p>Wirksamkeit</p> <p>Die primären Endpunkte umfassten die Mortalität sowie ein ungünstiges Outcome (definiert als persistierender vegetativer Status, schwerwiegende Behinderung oder Tod, erhoben mittels Glasgow Outcome Scale (GOS) Score) am Ende des Follow-up. In einer Meta-Analyse von 21 Studien mit 1.587 PatientInnen zeigten PatientInnen in der Hypothermie-Gruppe eine etwas geringe Wahrscheinlichkeit zu sterben als jene in der Kontrollgruppe, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Des Weiteren hatten Hypothermie-PatientInnen in 21 Studien mit 1.587 PatientInnen ein geringeres Risiko für ein ungünstiges Ergebnis, wie Tod oder Behinderung, am Ende des Follow-up als PatientInnen, die keine Hypothermie erhielten. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant [26].</p>
<p><b>Pneumonie tendenziell häufiger nach TH, aber nicht signifikant</b></p>	<p>Sicherheit</p> <p>Als sekundärer Endpunkt wurde die Häufigkeit des Auftretens von Pneumonien gemessen. In einer Meta-Analyse von 11 RCTs mit 559 PatientInnen zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Pneumonie bei PatientInnen in der Hypothermie-Gruppe als in der Kontrollgruppe, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant [26].</p>
<p><b>keine Evidenz für einen Benefit der TH</b></p> <p><b>TH ausschließlich in RCTs hoher Qualität anwenden</b></p>	<p>Schlussfolgerung der StudienautorInnen</p> <p>Die AutorInnen dieses Cochrane Reviews schlussfolgerten, dass es keine Evidenz für einen Benefit der Hypothermie zur Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas gibt. Hypothermie könnte die Mortalität und ungünstige Outcomes vermindern, jedoch wurden signifikante Ergebnisse nur in Studien mit niedriger methodologischer Qualität gefunden. Studien niedriger Qualität zeigen allerdings die Tendenz, den Behandlungseffekt zu überschätzen. In Studien hoher methodologischer Qualität wurde keine geringere Mortalitäts-Wahrscheinlichkeit gefunden, aber das Ergebnis war nicht statistisch signifikant und könnte durch Zufall bedingt sein. Die Hypothermie sollte nicht außerhalb von RCTs hoher Qualität (mit guter Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuordnung („allocation concealment“)) angewendet werden [26].</p>
<p><b>1 Cochrane Review, TH ≥35°C, 0 RCTs</b></p>	<p><b>Therapeutische Hypothermie, Zieltemperatur ≥35°C</b></p> <p>Der zweite Cochrane Review [25] zielte darauf ab, die therapeutische Hypothermie bei PatientInnen mit Schädel-Hirn-Trauma (aller Schweregrade) zu evaluieren, wobei alle physikalischen oder pharmakologischen Methoden der Hypothermie in Betracht gezogen wurden, die die Körpertemperatur auf nicht weniger als 35°C senkten. Die AutorInnen konnten jedoch keine RCTs identifizieren, welche den Einschlusskriterien entsprachen.</p> <p>Der primäre Endpunkt war ein ungünstiges Ergebnis (Tod oder Abhängigkeit) am Ende des Follow-up.</p> <p>Sekundäre Endpunkte umfassten die Mortalität, weitere schwerwiegende intrakranielle Blutungen, extrakranielle Blutungen sowie Pneumonie oder andere schwerwiegende Infektionen.</p> <p>Schlussfolgerung der StudienautorInnen</p> <p>Die AutorInnen schlussfolgerten, dass es keine abgeschlossenen, randomisierten placebo-kontrollierten Studien zur mäßigen Hypothermie bei Schädel-Hirn-Trauma gibt, die PatientInnen-relevante Endpunkte, wie Tod oder schwerwiegende Behinderung, erfassen. Demnach kann die Hypothermie</p>

zur Aufrechterhaltung einer Körpertemperatur zwischen 35°C und 37,5°C derzeit nicht als Standardtherapie empfohlen werden [25].

#### 4.1.4 Rückenmarkverletzung

Als beste verfügbare Evidenz wurde lediglich eine retrospektive Fallserie (Phase I Feasibility Studie, April 2006 bis Juni 2008) [33, 34] identifiziert, in der 14 PatientInnen mit einer akuten Rückenmarkverletzung im Bereich der Halswirbelsäule mittels therapeutischer Hypothermie (Zieltemperatur 33°C) behandelt wurden.

**retrospektive Fallserie:**  
**14 PatientInnen,**  
**TH 33°C**

#### Wirksamkeit/ Sicherheit

Aufgrund des unkontrollierten und retrospektiven Studiendesigns entspricht diese Studie weder den Einschlusskriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit, noch jenen zur Beurteilung der Sicherheit.

**entspricht nicht den**  
**Einschlusskriterien**

#### 4.1.5 Kardiogener Schock

Tabelle 4.1-5 zeigt die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen prospektiven Fallserie zur therapeutischen Hypothermie bei kardiogenem Schock.

*Tabelle 4.1-5: Included prospective case-series of therapeutic hypothermia in patients with cardiogenic shock*

Author, year, reference number	Zobel (2012) [31]
Country	DE
Sponsor	NR
Indication	patients with out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) admitted to ICU with return of spontaneous circulation (ROSC), cardiogenic shock <sup>14</sup> and GCS<8
Intervention	conventional treatment plus therapeutic hypothermia - target temperature 33°C for 24 h - induced on the ambulance by rapid infusion of 2 L of ice cold saline (4°C) by the emergency team - continued in the hospital by using an endovascular cooling device (CoolGard 3000/ICY catheter; Zoll Medical, Chelmsford, MA/US)
Control	historical control group <sup>15</sup> (matched one-to-one by means of a propensity score based on the patient's characteristics at the time of admission) - patients with OHCA admitted to ICU with ROSC, cardiogenic shock, GCS<8 - conventional treatment without therapeutic hypothermia

<sup>14</sup> defined by clinical criteria (hypotension (systolic blood pressure of <90 mmHg for at least 30 minutes or need for supportive measures to maintain a systolic pressure >90 mmHg) and end-organ hypoperfusion (cold extremities)) as well as haemodynamic criteria (cardiac index of no more than 2.2 L/min/m<sup>2</sup>)

<sup>15</sup> Since a study design with a historical control group does not match our inclusion criteria, we only report on the results of the intervention group.

Study design	prospective case-series (compared with historical control group) <sup>15</sup>
Number of included patients	25 consecutive patients
Age of patients in years, median (range)	59 (34-86)
Diagnosis, n (%)	- myocardial infarction: 16/20 (80%) - coronary heart disease: 15/20 (75%) - arterial hypertension: 12/20 (60%) - diabetes: 5/20 (25%)
Mean temperature during hypothermia	NR
Mean time on hypothermia	NR
Temperature measurement	transurethral urinary catheter
Follow-up, months	NR
Loss to follow-up, n (%)	5/25 (20%) <sup>16</sup>
<b>Outcomes</b>	
<b>Efficacy</b>	
Survival, n (%)	20/25 (80%)
<b>Safety</b>	
Mortality, n (%)	5/25 (20%)
Adverse events, n (%)	5/25 (20%) <sup>17</sup>

### 1 prospektive Fallserie

**25 PatientInnen,  
34-86 Jahre alt,  
TH 33°C für 24h,  
Messung mittels  
Harnkatheter**

Als beste verfügbare Evidenz wurde eine prospektive Fallserie [31] identifiziert. Die Ergebnisse dieser Studie wurden von den StudienautorInnen mit Hilfe eines Propensity Score Matchings (auf Basis der PatientInnencharakteristika zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation) mit einer historischen (normothermen) Kontrollgruppe verglichen.

Es wurden insgesamt 25 konsekutive PatientInnen im Alter von 34 bis 86 Jahren (Durchschnittsalter 59 Jahre) eingeschlossen. Einschlusskriterien umfassten erfolgreiche kardiopulmonale Reanimation im Rahmen eines präklinischen Herz-Kreislauf-Stillstandes und Vorliegen eines kardiogenen Schocks sowie Glasgow Coma Scale (GCS) Score <8 bei der Aufnahme auf die Intensivstation. Die Definition des kardiogenen Schocks erfolgte dabei über klinische (Hypotension, Hypoperfusion) und hämodynamische (kardialer Index) Parameter. Zusätzlich zur konventionellen Therapie erfolgte die therapeutische Hypothermie mit einer Zieltemperatur von 33°C für 24 Stunden. Diese wurde präklinisch durch Infusion von zwei Liter eiskalter Kochsalzlösung eingeleitet und in der Klinik mittels endovaskulärem Kühlkatheter fortgeführt. Die Körpertemperatur wurde mittels transurethralem Harnkatheter gemessen [31].

Die StudienautorInnen erhoben hauptsächlich hämodynamische- (Herzfrequenz, kardialer Index, mittlerer arterieller Druck, etc.) und Laborparameter (Kreatinkinase, Laktatdehydrogenase, etc.), welche hier nicht wiedergegeben werden [31].

<sup>16</sup> TH had to be terminated prematurely due to adverse events; the study authors excluded these five patients from the analysis

<sup>17</sup> including profuse pulmonary bleeding (n=1), profuse upper gastrointestinal bleeding (n=1), ventricular tachycardia (n=2), ischemia of the colon (n=1)

## Wirksamkeit

Keine Evidenz (unkontrollierte, prospektive Fallserie).

keine Evidenz

## Sicherheit

In Bezug auf Sicherheitsaspekte musste die therapeutische Hypothermie bei einem Fünftel der PatientInnen aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen werden. Diese umfassten ausgedehnte Blutungen (Lunge, oberer Gastrointestinaltrakt), Herzrhythmusstörungen sowie eine Ischämie des Dickdarms. Des Weiteren betrug die Mortalität 20%. Im Gegensatz dazu verstarben lt. StudienautorInnen acht von 20 PatientInnen (40%) in der historischen Kontrollgruppe, welche keine therapeutische Hypothermie erhielten. Bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen in der historischen Kontrollgruppe wurden keine Angaben gemacht [31].

**Abbruch wegen unerwünschter Nebenwirkungen bei 20%**

**Mortalität 20%**

## 4.1.6 Therapierefraktäres Fieber

### Externe bzw. interne Kühlung, Zieltemperatur 36,5-37°C

Tabelle 4.1-6 zeigt die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen prospektiven Fallserien zur externen bzw. internen Kühlung bei PatientInnen mit therapierefraktärem Fieber.

Tabelle 4.1-6: Included prospective case-series of external or internal cooling in patients with refractory fever

Author, year, reference number	Badjatia (2006) [9]	Carhuapoma (2003) [10]
Country	US	US
Sponsor	NR	Medivance provided the Arctic Sun Temperature Management System
Indication	refractory fever - defined as febrile episode (temperature >38°C) for at least two hours after oral administration of 650 mg acetaminophen and placement of a water-circulating cooling blanket - based on continuous temperature recordings from a bladder temperature probe	refractory fever - fever (rectal temperature ≥38°C) of infectious or non-infectious origin - lack of decline in core temperature during one hour following the oral administration of 650 mg acetaminophen
Intervention	internal/ external cooling - 37°C - induction by intravenous infusion of 30 mL/kg 0.9% saline solution - maintenance by water-circulating cooling blanket	external cooling - 36.5°C - Arctic Sun Temperature Management System (Medivance, Inc., Colorado/US)
Control	none	none
Study design	prospective case-series	prospective case-series
Number of included patients	9 consecutive patients	6 consecutive patients
Age of patients in years, mean±SD (range)	47±10	60±11 (46-71)
Source of fever, n (%)	- infection: 7/9 (78%) - unknown: 2/9 (22%)	- infection: 2/6 (33%) - NR: 4/6 (67%)

Diagnosis, n (%)	- aneurysmal subarachnoid haemorrhage: 5/9 (56%) - traumatic brain injury: 3/9 (33%) - intracerebral haemorrhage: 1/9 (11%) - concomitant intracerebral haemorrhage: 7/9 (78%)	- subarachnoid haemorrhage: 2/6 ((33%) - traumatic bifrontal contusions: 1/6 (17%) - traumatic subdural haematoma: 1/6 (17%) - cerebral infarction and status epilepticus: 1/6 (17%) - intracerebral haemorrhage with intraventricular extension: 1/6 (17%)
Temperature before/ after, mean±SD	39.2±0.3°C before/ 37.1±1.2°C at 120 min	38.4±0.3°C/ 36.9±0.8°C at 120 min
Time on normothermia	NR	10h
Temperature measurement	bladder catheter	rectal
Follow-up, months	NR	NR
Loss to follow-up, n (%)	NR	NR
<b>Outcomes</b>		
<b>Efficacy</b>		
GCS before/ after, mean±SD (range)	8.2±0.8/ 8.6±0.9	8.0±1.4 (5-9)/ NR
<b>Safety</b>		
Shivering, n (%)	2/9 (22%)	5/6 (83%)

**2 prospektive Fallserien:  
Zieltemperatur 36,5-  
37°C bei febrilen  
PatientInnen**

**15 PatientInnen,  
47-60 Jahre alt,  
interne/ externe  
Kühlung,  
Messung mittels  
Blasenkatheter bzw.  
rektal**

**keine Evidenz**

**Shivering 22-83%**

Es konnten zwei prospektive Fallserien identifiziert werden [9, 10], in denen PatientInnen mit therapierefraktärem Fieber (Körpertemperatur  $\geq 38^\circ\text{C}$ ), d.h. fehlendem Ansprechen auf orale Verabreichung von 650 mg Paracetamol innerhalb von ein bis zwei Stunden, mittels externer bzw. interner Kühlung behandelt wurden. Das Ziel war das Erreichen einer Normothermie zwischen 36,5 und 37°C.

In den beiden Fallserien wurden insgesamt 15 konsekutive PatientInnen mit unterschiedlichen Erkrankungen eingeschlossen. Dabei handelte es sich vorwiegend um Hirnblutungen (Subarachnoidalblutung, Subduralblutung, intrazerebrale Blutung, etc.) und –kontusionen. Das Durchschnittsalter betrug zwischen 47 und 60 Jahren [9, 10]. In einer Fallserie mit 9 TeilnehmerInnen erfolgte eine interne Kühlung durch Verabreichung von kalter Kochsalzlösung [9], die Temperatur wurde mittels Blasenkatheter gemessen. In der zweiten Fallserien mit 6 TeilnehmerInnen wurde extern mittels Arctic Sun Temperature Management System gekühlt und die Temperatur rektal gemessen [10]. In den beiden Fallserien betrug die Körpertemperatur vor Kühlung rund 38,4-39,2°C und danach etwa 36,9-37,1°C [9, 10].

Wirksamkeit

Keine Evidenz (unkontrollierte, prospektive Fallserien).

Sicherheit

Als Nebenwirkung der externen bzw. internen Kühlung wurde bei 22 bis 83% der PatientInnen Shivering beobachtet [9, 10].



## 4.1.7 Sepsis

### Therapeutische Hypothermie, Zieltemperatur 32-35°C

Tabelle 4.1-7 zeigt die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen prospektiven, nicht-randomisierten, kontrollierten Studie zur therapeutischen Hypothermie bei septischem Atemnot-Syndrom des Erwachsenen (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)).

Tabelle 4.1-7: Included prospective, non-randomised, controlled trial of therapeutic hypothermia in patients with sepsis

Author, year, reference number	Villar (1993) [28]
Country	ES/ CA
Sponsor	supported in part by Fondo de Investigaciones Sanitarias, Spain
Indication	severe septic adult respiratory distress syndrome (ARDS) unresponsive to all other forms of available therapy (last resort)
Intervention	conventional treatment plus therapeutic hypothermia - 32-35°C - Hemotherm Unit (Cincinnati Sub-Zero Products, Inc., Ohio/US) or - surface cooling by ice packs and fan
Control	conventional treatment
Study design	prospective, non-randomised, concurrent-controlled <sup>18</sup> study
Number of included patients, total (I vs C)	19 consecutive patients (9 vs 10)
Age of patients in years (I vs C), mean±SD	40±16 vs 39±11
Diagnosis (I vs C), n (%)	- sepsis: 4/9 (44%) vs 4/10 (40%) - trauma: 3/9 (33%) vs 3/10 (30%) - aspiration pneumonia: 1/9 (11%) vs 2/10 (20%) - bacterial pneumonia: 1/9 (11%) vs 1/10 (10%)
Mean temperature during hypothermia	33.7±0.6°C
Mean time on hypothermia	70±15h
Temperature measurement	pulmonary arterial catheter
Follow-up, months	NR
Loss to follow-up, n (%)	NR
<b>Outcomes</b>	
<b>Efficacy</b>	
Survival (I vs C), n (%)	3/9 (33%) vs 0/10 (0%), <b>P&lt;0.05</b>
<b>Safety</b>	
no evidence	

Es wurde eine prospektive, nicht-randomisierte, kontrollierte Studie gefunden [28], in welcher Erwachsene mit schwerem, septischen Atemnot-Syndrom und fehlendem Ansprechen auf alle anderen verfügbaren Therapiemaßnahmen als Ultima Ratio mittels therapeutischer Hypothermie behandelt wurden.

1 CCT

<sup>18</sup> Patients were assigned to the control group, if it was not possible to obtain the family's permission to apply hypothermia.

**19 PatientInnen,  
39-40 Jahre alt,  
TH 32-35°C für ca. 70h,  
Messung mittels  
Pulmonalarterien-  
katheter**

Insgesamt wurden 19 PatientInnen in die Studie eingeschlossen, von denen neun zusätzlich zur konventionellen Therapie mittels therapeutischer Hypothermie (Zieltemperatur 32-35°C) und die verbleibenden zehn ausschließlich mittels herkömmlicher Therapie behandelt wurden. Das Durchschnittsalter in der Interventionsgruppe betrug 40 Jahre, jenes in der Kontrollgruppe 39 Jahre. Die durchschnittliche Dauer der therapeutischen Hypothermie betrug 70 Stunden, während der eine Körpertemperatur von rund 34°C erreicht wurde. Diese wurde mit Hilfe eines Pulmonalarterienkatheters gemessen [28].

Die StudienautorInnen erhoben hauptsächlich hämodynamische und respiratorische Parameter, welche hier nicht wiedergegeben werden.

Wirksamkeit

**Überleben  
I: 33% vs C: 0%**

Während drei von neun PatientInnen (33%) in der Interventionsgruppe überlebten, verstarben alle zehn StudienteilnehmerInnen der Kontrollgruppe. Der Gruppenunterschied war statistisch signifikant [28].

Sicherheit

**keine Evidenz**

Keine Evidenz.

### Externe Kühlung, Zieltemperatur 36,5-37°C

Tabelle 4.1-8 zeigt die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studie zur externen Kühlung bei septischem Schock.

*Tabelle 4.1-8: Included randomised controlled trial of external cooling in patients with sepsis*

Author, year, reference number	Schortgen (2012) [29]
Country	FR
Sponsor	supported by Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France
Indication	adults with septic shock, consisting of - documented or suspected infection with core body temperature >38.3°C and - concomitant need for vasopressor infusion, endotracheal mechanical ventilation and intravenous sedation
Intervention	conventional treatment plus external cooling - 36.5-37°C for 48 hours
Control	conventional treatment
Study design	RCT
Number of included patients, total (I vs C)	200 (101 vs 99)
Age of patients in years (I vs C), median (IQR)	62 (51-70) vs 61 (49-70)
Source of infection (I vs C), n (%)	- lungs: 71/101 (70%) vs 67/99 (68%) - abdomen: 5/101 (5%) vs 8/99 (8%) - genitourinary tract: 4/101 (4%) vs 8/99 (8%) - other: 15/101 (15%) vs 13/99 (13%) - unknown: 6/101 (6%) vs 3/99 (3%)
Mean temperature during external cooling	NR
Time on external cooling	48h
Temperature measurement	NR
Follow-up, months	NR
Loss to follow-up (I vs C), n (%)	0 vs 0

Outcomes	
Efficacy	
Mortality <sup>19</sup> (I vs C), n (%)	- on day 14: 19/101 (19%) vs 34/99 (34%); OR 0.44 (95%CI: 0.23, 0.85), <b>P=0.013</b> - at ICU discharge: 35/101 (35%) vs 43/99 (43%); OR 0.69 (95%CI: 0.39, 1.22), P=0.2 - at hospital discharge: 43/101 (43%) vs 48/99 (48%); OR 0.79 (95%CI: 0.45, 1.38), P=0.4
Safety	
Shivering (I vs C), n (%)	2/101 (2%) vs 0
Hypothermia $\leq 34^{\circ}\text{C}$ (I vs C), n (%)	0 vs 0
Seizures (I vs C), n (%)	1/101 (1%) vs 4/99 (4%), P=NR
Density of acquired infections (I vs C)	- at day 14: 32.6/1,000 ICU days (95%CI: 32.3, 32.9) vs 23.8/1,000 ICU days (95%CI: 23.4, 24.1); OR 1.37 (95%CI: 0.80, 2.36), P=0.25

Es konnte eine randomisierte kontrollierte Studie gefunden werden [29], in die insgesamt 200 PatientInnen mit septischem Schock eingeschlossen wurden. Von diesen wurden 101 TeilnehmerInnen in der Interventionsgruppe (konventionelle Therapie und externe Kühlung) und 99 TeilnehmerInnen in der Kontrollgruppe (ausschließlich konventionelle Therapie) behandelt.

Das Ziel der externen Kühlung war, bei septischen PatientInnen mit Fieber eine Körpertemperatur von 36,5 bis 37°C zu erreichen bzw. erhalten. Die Kühlung wurde für rund 48 Stunden durchgeführt. Die StudienteilnehmerInnen in der Interventionsgruppe waren durchschnittlich 62 Jahre, jene in der Kontrollgruppe 61 Jahre alt [29].

Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der PatientInnen mit einer 50%igen Reduktion in der Baseline Vasopressoren-Dosis (Epinephrin, Norepinephrin) nach 48 Stunden. Auch die sekundären Endpunkte umfassten vorwiegend Surrogatparameter, welche hier nicht wiedergegeben werden [29].

Wirksamkeit

Die Mortalität am Tag 14 war in der Interventionsgruppe (19%) statistisch signifikant geringer als jene in der Kontrollgruppe (34%), jedoch konnte weder bei der Entlassung von der Intensivstation noch bei der Krankenhausentlassung ein entsprechender Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Die StudienautorInnen gaben an, dass die Studie nicht ausreichend gepowert war, um Überleben bzw. Mortalität zu erheben [29].

1 RCT:

I: 101 vs C: 99  
PatientInnen

Zieltemperatur 36,5-  
37°C bei febrilen  
PatientInnen

61-62 Jahre alt

Surrogatparameter

Mortalität am Tag 14  
signifikant geringer in I  
vs C, aber...

...Studie unzureichend  
gepowert

<sup>19</sup> Laut StudienautorInnen war die Studie nicht ausreichend gepowert, um Überleben bzw. Mortalität zu erheben.

Sicherheit

Shivering in I  
epileptische Anfälle  
häufiger in C als in I  
Infektion häufiger in I  
als in C

In Bezug auf Sicherheitsaspekte wurde bei zwei PatientInnen in der Interventionsgruppe Shivering (als Nebenwirkung der externen Kühlung) beobachtet, während dies in der Kontrollgruppe nicht auftrat. Ein Abfall der Körpertemperatur auf  $\leq 34^{\circ}\text{C}$  trat in keiner der beiden Gruppen auf. Krampfanfälle traten tendenziell häufiger in der Kontrollgruppe (4%) als in der Interventionsgruppe (1%) auf. Die Wahrscheinlichkeit einer nosokomialen Infektion nach 14 Tagen war in der Interventionsgruppe 1,4 Mal höher als in der Kontrollgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz [29].

## 4.1.8 Meningitis/ Meningoenzephalitis

### Bakterielle (eitrige) Meningitis/ Meningoenzephalitis

Tabelle 4.1-9 zeigt die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen prospektiven Fallserie zur therapeutischen Hypothermie bei bakterieller Meningitis.

*Tabelle 4.1-9: Included prospective case-series of therapeutic hypothermia in patients with community-acquired bacterial meningitis*

Author, year, reference number	Lepur (2011) [30]
Country	HR
Sponsor	none
Indication	severe community-acquired bacterial meningitis
Intervention	antimicrobial treatment and therapeutic hypothermia - $32-34^{\circ}\text{C}$ - induced by intravenous infusion of cold ( $+4$ to $+8^{\circ}\text{C}$ ) isotonic saline (2,000 ml/1h) and maintained with continuous venovenous hemofiltration by using a Prismaflex (Gambro Dasco S.p.A, Medolla, IT) machine for 72-96h
Control	none
Study design	prospective case-series
Number of included patients	10
Age of patients in years, mean (range)	69 (47-82)
Diagnosis, n (%)	- Streptococcus pneumoniae: 9/10 (90%) - E. coli: 1/10 (10%)
Co-existing conditions, n (%)	- otitis: 3/10 (30%) - immunocompromised <sup>20</sup> : 4/10 (40%) - immunocompromised and pneumonia: 1/10 (10%) - rectal adenocarcinoma: 1/10 (10%) - acute renal failure: 1/10 (10%)
Mean temperature during hypothermia	NR
Mean time on hypothermia	72 to 96h
Temperature measurement	rectal
Follow-up, months	NR
Loss to follow-up, n (%)	NR

<sup>20</sup> Use of immunosuppressive drugs, presence of diabetes mellitus, chronic renal failure, alcoholism

Outcomes	
Efficacy	
Survival, n (%)	6/10 (60%) <sup>21</sup>
GOS <sup>22</sup> 4-5: moderate disability / good recovery, n (%)	4/10 (40%)
GOS 3: severe disability, n (%)	2/10 (20%)
Safety	
Hypothermia-related complications, n (%)	none

Als beste verfügbare Evidenz wurde eine prospektive Fallserie identifiziert [30], in welcher 10 PatientInnen im Alter von 47-82 Jahren (Durchschnittsalter 69 Jahre) mit bakterieller Meningitis zusätzlich zur antimikrobiellen Therapie mittels therapeutischer Hypothermie behandelt wurden. Diese wurde durch intravenöse Infusion von kalter Kochsalzlösung eingeleitet und mittels Hämofiltration für drei bis vier Tage aufrechterhalten. Die Körpertemperatur wurde rektal gemessen und betrug zwischen 32 und 34°C.

**1 prospektive Fallserie:  
10 PatientInnen,  
47-82 Jahre alt,  
Zieltemperatur 32-34°C,  
Messung rektal**

Wirksamkeit

Keine Evidenz (unkontrollierte, prospektive Fallserie).

**keine Evidenz**

Sicherheit

Es traten keine Hypothermie-assoziierten Komplikationen auf [30].

**keine Komplikationen**

## Virale Meningitis/ Meningoenzephalitis

Tabelle 4.1-10 zeigt die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen prospektiven Fallserie zur therapeutischen Hypothermie bei viraler Meningoenzephalitis.

*Tabelle 4.1-10: Included prospective case-series of therapeutic hypothermia in patients with viral meningoencephalitis*

Author, year, reference number	Kutleša (2011) [32]
Country	HR
Sponsor	grant of the Croatian ministry of science, education and sports
Indication	severe viral meningoencephalitis
Intervention	antiviral treatment (acyclovir) and therapeutic hypothermia - 32-34°C - induced by intravenous infusion of cold (+4 to +8 °C) isotonic saline (2,000 ml/1h) and maintained with continuous venovenous hemofiltration by using a Prismaflex (Gambro Dasco S.p.A, Medolla, IT) machine for 72-120h

<sup>21</sup> Two patients died within 48h from admission because of refractory intracranial hypertension. Two patients with severe neurological deficit (GOS 2) died after discharge from ICU because of late-onset nosocomial sepsis more than a month upon admission.

<sup>22</sup> Glasgow Outcome Scale (GOS) 1-5, wobei 1 für Tod (schwerste Schädigung mit Todesfolge ohne Wiederlangen des Bewusstseins) und 5 für geringe Behinderung (leichte Schädigung mit geringen neurologischen und psychologischen Defiziten) steht.

Control	none
Study design	prospective case-series
Number of included patients	11 (all male)
Age of patients in years, median (range)	53 (21-66)
Diagnosis, n (%)	- tick-borne encephalitis: 2/11 (18%) - herpes simplex encephalitis: 2/11 (18%) - varicella zoster encephalitis: 1/11 (9%) - unknown: 6/11 (55%)
Mean temperature during hypothermia	NR
Mean time on hypothermia	72 to 120h
Temperature measurement	rectal
Follow-up, months	NR
Loss to follow-up, n (%)	NR
<b>Outcomes</b>	
<b>Efficacy</b>	
Survival, n (%)	10/11 (91%) <sup>23</sup>
GOS <sup>24</sup> 4-5: moderate disability / good recovery, n (%)	5/11 (45%)
GOS 3: severe disability, n (%)	5/11 (45%)
<b>Safety</b>	
Cardiac arrhythmia, coagulopathy, increment in infection rate, n (%)	none

**1 prospektive Fallserie:**  
**11 Männer,**  
**TH 32-34°C für 3-5 Tage,**  
**Messung rektal**

Als beste verfügbare Evidenz wurde eine prospektive Fallserie gefunden [32], in der 11 männliche Patienten mit viraler Meningoenzephalitis zusätzlich zur antiviralen Therapie mittels therapeutischer Hypothermie behandelt worden waren. Diese wurde durch intravenöse Infusion von kalter Kochsalzlösung eingeleitet und mittels Hämofiltration zwischen drei und fünf Tagen aufrechterhalten. Die Körpertemperatur wurde rektal gemessen und betrug zwischen 32 und 34°C.

Wirksamkeit

**keine Evidenz**

Keine Evidenz (unkontrollierte, prospektive Fallserie).

Sicherheit

**keine NW**

In Bezug auf Sicherheitsaspekte traten weder Herzrhythmusstörungen oder Blutgerinnungsstörungen noch eine erhöhte Infektionsrate auf [32].

<sup>23</sup> One patient died 96h from admission because of refractory intracranial hypertension (despite therapeutic hypothermia), the patient suffered from HSV encephalitis and had a delay in antiviral treatment that commenced on the fifth day of the disease.

<sup>24</sup> Glasgow Outcome Scale (GOS) 1-5, wobei 1 für Tod (schwerste Schädigung mit Todesfolge ohne Wiederlangen des Bewusstseins) und 5 für geringe Behinderung (leichte Schädigung mit geringen neurologischen und psychologischen Defiziten) steht.

## 4.1.9 Konvulsiver Status epilepticus

Es wurde lediglich eine Publikation aus dem Jahr 2008 identifiziert [35]. Der Artikel beschreibt die Anwendung der endovaskulären therapeutischen Hypothermie (Zieltemperatur 31 bis 33°C) bei vier PatientInnen mit konvulsivem Status epilepticus und fehlendem Ansprechen auf hochdosierte, intravenöse Gabe von Benzodiazepinen und/oder Barbituraten bzw. bei rezidivierenden Anfällen im Rahmen der Entwöhnung/des Absetzens dieser Medikamente.

**1 Publikation mit 4 Fallberichten, TH 31-33°C**

### Wirksamkeit/ Sicherheit

Die Ergebnisse der einzelnen Fallberichte werden hier nicht dargestellt, weil diese weder den Einschlusskriterien für die Evaluierung der Wirksamkeit, noch jenen der Sicherheit entsprechen.

**Studiendesign entspricht nicht Einschlusskriterien**

## 4.1.10 Akutes Leberversagen

Tabelle 4.1-11 zeigt die Charakteristika und Ergebnisse des eingeschlossenen systematischen Reviews prospektiver Fallserien zur therapeutischen Hypothermie bei akutem Leberversagen.

*Tabelle 4.1-11: Included systematic review of prospective case-series of therapeutic hypothermia in patients with acute liver failure*

Author, year, reference number	Dmello (2010) [27]
Country	US
Sponsor	NR
Indication	acute liver failure (ALF) <sup>25</sup> with uncontrolled intracranial hypertension (ICH) and stage III or IV encephalopathy
Intervention	Therapeutic hypothermia - 32-33°C - combination of cooling blankets, ice packs and cooling fans
Control	none
Study design	SR
Last date searched	NR
Included studies	prospective case-series
Number of included studies	5 (4 of which were conducted by a single group of investigators)
Number of included patients	35 across 4 case-series
<b>Outcomes</b>	
<b>Efficacy</b>	
Number of patients bridged to liver transplantation, n (%)	21/26 (81%) across 3 case-series
<b>Safety</b>	
Mortality, n (%)	5/26 (19%; range 7-43%) <sup>26</sup> across 3 case-series

<sup>25</sup> ALF defined as the onset of encephalopathy and coagulopathy within 26 weeks of jaundice in a patient without pre-existing liver disease

<sup>26</sup> death on rewarming (n=3), sepsis (n=1), refractory cerebral edema (n=1)

### Authors' conclusions

"Limited data exist concerning the safety and efficacy of moderate hypothermia and ICP [intracranial pressure] monitoring for the treatment of ICH in acute liver failure. The available evidence shows that induction of moderate hypothermia in this clinical setting is feasible and possibly efficacious. Well-designed prospective clinical trials are warranted in this challenging context, given the potential of providing a bridge to liver transplantation or even clinical recovery."

**1 SR 5 prospektiver  
Fallserien**

**4/5 Fallserien von 1  
Studiengruppe**

**35 PatientInnen:  
TH 32-33°C**

Als beste verfügbare Evidenz wurden fünf prospektive, unkontrollierte Fallserien identifiziert, deren Charakteristika und Ergebnisse in einem systematischen Review zusammenfasst wurden [27]. Vier der fünf Fallserien wurden von einer Studiengruppe durchgeführt.

Es wurden PatientInnen mit akutem Leberversagen (definiert als hepatische Enzephalopathie und Gerinnungsstörung innerhalb von 26 Wochen nach Auftreten eines Ikterus (Gelbsucht) ohne vorbestehende Lebererkrankung) und unkontrollierbarem Hirndruck sowie hepatischer Enzephalopathie im Stadium III oder IV eingeschlossen, welche mittels therapeutischer Hypothermie von 32-33°C behandelt wurden. Insgesamt wurden in den vier Fallserien einer Studiengruppe 35 PatientInnen behandelt, die Anzahl der eingeschlossenen PatientInnen in der verbleibenden Fallserie wurde nicht angegeben [27].

Von den StudienautorInnen wurden hauptsächlich hämodynamische Parameter erhoben, welche hier nicht wiedergegeben werden.

#### Wirksamkeit

**keine Evidenz**

Keine Evidenz (unkontrollierte, prospektive Fallserie).

#### Sicherheit

**Mortalität 7-43%**

In drei Fallserien einer Studiengruppe mit insgesamt 26 PatientInnen betrug die Mortalität rund 19%, variierte in den einzelnen Studien aber zwischen 7 und 43% [27].

### 4.1.11 Akutes Nierenversagen

**keine publizierten  
Studien**

Es konnten keine publizierten Studien identifiziert werden, welche die therapeutische Hypothermie bei akutem Nierenversagen (ANV) evaluierten.

**keine lfd. Studien**

Außerdem wurden keine laufenden oder bereits abgeschlossenen Studien zur therapeutischen Hypothermie bei ANV gefunden.

#### Wirksamkeit/Sicherheit

**keine Evidenz**

Keine Evidenz.



## 5 Evidenzübersicht

Tabelle 5-3 zeigt eine Übersicht der verfügbaren Evidenz aus klinischen Studien je Indikation mit Angabe der Wirksamkeit und Sicherheit sowie Qualitätsbeurteilung der inkludierten systematischen Reviews und (randomisierten) kontrollierten Studien sowie eine Übersicht über derzeit laufende bzw. bereits abgeschlossene klinische Studien.

Insgesamt konnten 14 Studien (in 15 Publikationen [9, 10, 23-35]) zu zehn verschiedenen Indikationen identifiziert werden, davon vier Cochrane Reviews zu drei Indikationen (Herz-Kreislauf-Stillstand, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma) [23-26], ein RCT [29] bzw. CCT [28] mit jeweils unterschiedlichen Zieltemperaturen für die Indikation Sepsis, fünf prospektive Fallserien [9, 10, 30-32] bzw. ein systematischer Review prospektiver Fallserien [27] zu vier Indikationen (kardiogener Schock, therapierefraktäres Fieber, Meningitis/Meningoenzephalitis, akutes Leberversagen), zwei Publikationen einer retrospektiven Fallserie (Rückenmarkverletzung) [33, 34] sowie eine Publikation einzelner Fallberichte (Status epilepticus) [35]. Zu einer Indikation (akutes Nierenversagen) konnte weder publizierte Literatur, noch laufende oder abgeschlossene Studien gefunden werden.

Hinsichtlich der Qualität der inkludierten Studien zeigt sich, dass alle eingeschlossenen Cochrane Reviews [23-26] von guter Qualität sind, während der RCT [29], CCT [28] sowie der systematische Review prospektiver Fallserien [27] eine unzureichende Studienqualität (siehe auch Appendix 9.1) aufweisen. Die Qualität der prospektiven und retrospektiven Fallserien [9, 10, 30-34] wurde nicht beurteilt, weil diese aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns nicht zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen wurden und für eine abschließende Beurteilung der Sicherheit zu geringe PatientInnenzahlen aufweisen.

Zusammenfassend indiziert die vorliegende Evidenz, welche aus einem Cochrane Review guter Qualität stammt, dass die therapeutische Hypothermie zur Behandlung von PatientInnen nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation im Rahmen eines *Herz-Kreislauf-Stillstandes* wirksam (verbessertes Überleben und neurologisches Ergebnis) und sicher ist.

Weiters gibt es Hinweise aus einem Cochrane Review guter Qualität, dass die therapeutische Hypothermie zur Behandlung von PatientInnen mit *Schlaganfall* sicher ist, allerdings fehlt bislang der Nachweis der Wirksamkeit. Im Gegensatz dazu konnte in einem Cochrane Review guter Qualität weder die Wirksamkeit, noch die Sicherheit der therapeutischen Hypothermie zur Behandlung eines *Schädel-Hirn-Traumas* nachgewiesen werden. Für die therapeutischen Hypothermie bei *Sepsis* liegen zwar zwei kontrollierte Studien (1 RCT und 1 CCT) vor, diese sind jedoch von unzureichender Qualität, und die Wirksamkeit und Sicherheit der therapeutischen Hypothermie verbleiben aufgrund nicht konklusiver, mangelnder oder fehlender Evidenz unklar.

Für die Indikationen *kardiogener Schock*, *therapierefraktäres Fieber*, *Meningitis/Meningoenzephalitis* und *akutes Leberversagen* fehlt jeglicher Nachweis der Wirksamkeit aus kontrollierten Studien. Des Weiteren verbleibt die Sicherheit - vorwiegend aufgrund der geringen Fallzahlen (zwischen 5 und 25 StudienteilnehmerInnen in den einzelnen Fallserien) - unklar. Für

### Evidenzübersicht

**14 Studien zu 10 Indikationen**  
- 4 Cochrane Reviews  
- 1 RCT  
- 1 CCT  
- 7 Fallserien (pro/retro)  
- 1 Fallbericht

**0 Publikationen zum ANV**

**Studienqualität**  
- Cochrane Reviews: gut  
- RCT/CCT/ SR prospektiver Fallserien: unzureichend  
- Fallserien: nicht beurteilt

**TH bei**  
- Herz-Kreislauf-Stillstand: wirksam und sicher

- Schlaganfall: sicher, aber nicht wirksam

- SHT: nicht wirksam, nicht sicher

- Sepsis: Wirksamkeit und Sicherheit unklar

- verbleibende Indikationen: mangelnde oder keine Evidenz

drei Indikationen gibt es weder Wirksamkeits-, noch Sicherheitsnachweise: *Rückenmarkverletzung, Status epilepticus sowie akutes Nierenversagen.*

**Studienregister:  
laufende und  
abgeschlossene Studien**

Für die zehn Indikationen mit mangelnder oder fehlender Evidenz sind derzeit in drei Studienregistern (ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP und EudraCT)<sup>27</sup> folgende laufende Studien (Tabelle 5-1) oder bereits abgeschlossene Studien (Tabelle 5-2) registriert:

*Tabelle 5-1: Registrierte laufende Studien zur therapeutischen Hypothermie je Indikation*

Indikation	Studien ID	Land	Intervention	Fertigstellung
Schlaganfall	ACTRN12609000690257	AU	RCT (Standardtherapie plus TH vs Standardtherapie), n=80, TH 33°C für 24 Stunden	nicht angegeben
	NCT 01607151	US	RCT (TH vs Normothermie), n=50, TH 32-34°C für 72 Stunden	Dezember 2013
	NCT 01669408	DE	RCT (präklinische TH vs Kontrolle), n=40	September 2013
	NCT 01123161	US/AT	RCT (Thrombolyse plus TH vs Thrombolyse), n=400	April 2013
Schädel-Hirn-Trauma	NCT 00987688	AU	RCT (TH vs Kontrolle), n=512, TH 33°C für 72 Stunden	November 2013
	NCT 01333488	US	RCT (TH vs TH plus Magnesiumsulfat vs Standardtherapie), n=105, TH 34°C	September 2013
Rückenmarkverletzung	-	-	-	-
Kardiogener Schock	-	-	-	-
Therapierefraktäres Fieber	-	-	-	-
Sepsis	NCT 01455116	DK	RCT (Standardbehandlung plus TH vs Standardbehandlung), n=560, TH 32-34°C	März 2014
Meningitis	-	-	-	-
Status epilepticus	NCT 01359332	FR	RCT (TH vs Kontrolle), n=270, TH 32-34°C für 24 Stunden	April 2013
Akutes Leberversagen	-	-	-	-
Akutes Nierenversagen	-	-	-	-

<sup>27</sup> Zugriff am 12.10.2012: Suchbegriffe: therapeutic hypothermia OR induced hypothermia OR mild hypothermia (ClinicalTrials.gov: 151 Treffer; WHO ICTRP: 69 Treffer; EudraCT: 12 Treffer).

Tabelle 5-2: Registrierte abgeschlossene Studien zur therapeutischen Hypothermie je Indikation

Indikation	Studien ID	Land	Intervention	Fertigstellung	Publikation	Resultat
Schlaganfall	NCT 01585597	US	Fallserie (Revaskularisation plus TH), n=20, TH 33°C für 12 Stunden	August 2012	nein	-
	NCT 01500421	DK	RCT (Standardtherapie plus TH vs Standardtherapie), n=31, TH 33°C für 24 Stunden	November 2011	nein	-
	NCT 00987922	FI	RCT (TH vs Kontrolle), n=36, TH 35°C für 12 Stunden	September 2011	nein	-
	NCT 00299416	US	Fallserie (Caffeinol plus TH), n=30, TH 34,5°C für 24 Stunden	August 2009	Martin-Schild S, Hallevi H, Shaltoni H, et al. Combined Neuroprotective Modalities Coupled with Thrombolysis in acute Ischemic Stroke: A Pilot Study of Caffeinol and Mild Hypothermia. J Stroke Cerebrovasc Dis 2009; 18:86-96.	Kombination von Caffeinol und therapeutischer Hypothermie ist durchführbar
	NCT 00283088	US	RCT (Thrombolyse plus TH vs Thrombolyse), n=130	Mai 2009	nein	-
Schädel-Hirn-Trauma	NCT 00178711	US/CA	RCT (TH vs Kontrolle), n=240, TH 33°C für 48 Stunden	Dezember 2009	Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. Lancet Neurol 2011; 10:131-9.	kein Nutzenbeleg
					Clifton GL, Coffey CS, Fourwinds S, et al. Early induction of hypothermia for evacuated intracranial haematomas: a post hoc analysis of two clinical trials. J Neurosurg 2012; 117:714-20.	mögliche Verbesserung des Ergebnisses durch therapeutische Hypothermie bei PatientInnen mit schwerem SHT und notwendiger Hämatomentleerung mittels Kraniotomie
	NCT 00134472	JP	RCT (TH vs Kontrolle), n=150, TH 32-34°C für 72 Stunden	September 2008	nein	-
	NCT 00676104	US	RCT (zerebrale Hypothermie vs Kontrolle), n=25, head cooling für 48 Stunden	Dezember 2007, Status dzt. unbekannt	Harris OA, Muh CR, Surlles MC, et al. Discrete cerebral hypothermia in the management of traumatic brain injury: a randomized controlled trial. J Neurosurg 2009; 110:1256-64.	kein Nutzenbeleg
Rückenmarkverletzung	-	-	-	-	-	-
Kardiogener Schock	NCT 00846222	IL	Fallserie (PCI plus TH), n=10, TH 33-34°C für 12 Stunden	Juli 2010, Status dzt. unbekannt	nein	-

Indikation	Studien ID	Land	Intervention	Fertigstellung	Publikation	Resultat
Therapieresistäres Fieber	-	-	-	-	-	-
Sepsis	NCT 01069146	FR	RCT (Standardbehandlung plus TH vs Standardbehandlung), n=20, TH 32-24°C für 36 Stunden	Jänner 2005	nein	-
Meningitis	NCT 00774631	FR	RCT (Standardbehandlung plus TH vs Standardbehandlung), n=98, TH 32-24°C für 48 Stunden	Juli 2012, abgebrochen wegen Sicherheitsproblemen	nein	-
Status epilepticus	-	-	-	-	-	-
Akutes Leberversagen	NCT 00670124	US/DK/UK	RCT (Standardtherapie plus Hypothermie vs Standardtherapie), n=50, TH 33°C für 72 Stunden	Juni 2011	nein	-
Akutes Nierenversagen	-	-	-	-	-	-

Tabelle 5-3: Overview of available evidence of therapeutic hypothermia for various indications from clinical studies

Indication		Therapeutic hypothermia							
		Author (year)	Level of evidence	Quality of study	Number of pts	Efficacy	Safety	Registered studies	
								Completed	Ongoing
1	Cardiac arrest	Arrich (2009) [23]	Cochrane review	good	481	+	+	not assessed	not assessed
2	Stroke	Den Hertog (2009) [24]	Cochrane review	good	423	-	+	3 RCTs, 2 case-series	4 RCTs
3	Traumatic brain injury (target temperature $\leq 35^{\circ}\text{C}$ )	Sydenham (2009) [26]	Cochrane review	good	1,614	-	-	3 RCTs	2 RCTs
	Traumatic brain injury (target temperature $35^{\circ}\text{C}$ to $37.5^{\circ}\text{C}$ )	Saxena (2008) [25]	Cochrane review	good	0	o	o	o	o
4	Sepsis (target temperature $36.5^{\circ}\text{C}$ to $37^{\circ}\text{C}$ in febrile patients)	Schortgen (2012) [29]	RCT	insufficient	200	?	?	o	o
	Sepsis (target temperature $32^{\circ}\text{C}$ to $35^{\circ}\text{C}$ )	Villar (1993) [28]	CCT	insufficient	19	?	o	1 RCT	1 RCT
5	Cardiogenic shock	Zobel (2012) [31]	prospective case-series	not assessed	25	o	?	1 case-series	o
6	Refractory fever (target temperature $36.5^{\circ}\text{C}$ to $37^{\circ}\text{C}$ in febrile patients)	Badjatia (2006) [9], Carhuapoma (2003) [10]	prospective case-series	not assessed	15	o	?	o	o
7	Meningitis/ meningoencephalitis	Kutleša (2011) [32], Lepur (2011) [30] <sup>28</sup>	prospective case-series	not assessed	21	o	?	1 RCT (terminated for safety reasons)	o
8	Acute liver failure	Dmello (2010) [27]	SR of prospective case-series	insufficient	35	o	?	1 RCT	o
9	Spinal cord injury	Levi (2009) [34]/ Levi (2010) [33] <sup>29</sup>	retrospective case-series	not assessed	14	o	o	o	o
10	Convulsive status epilepticus	Corry (2008) [35]	case reports	not assessed	4	o	o	o	1 RCT
11	Acute kidney injury	-	-	-	0	o	o	o	o

Quality of study: good, sufficient, insufficient

+, literature indicates efficacy/ safety; -, literature does not indicate efficacy/ safety; ?, inconclusive evidence, lack of evidence; 0, no evidence

<sup>28</sup> 1 publication related to bacterial meningitis, 1 publication related to viral meningoencephalitis

<sup>29</sup> 2 publications (Levi 2009, Levi 2010) related to one case-series



## 6 Diskussion

Der vorliegende Bericht präsentiert eine Evidenzübersicht („best available evidence“) zur therapeutischen Hypothermie bei erwachsenen PatientInnen für elf verschiedene Indikationen, inklusive Herz-Kreislauf-Stillstand, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Rückenmarkverletzung, kardiogener Schock, therapierefraktäres Fieber, Sepsis, Meningitis/Meningoenzephalitis, konvulsiver Status epilepticus, akutes Leberversagen und akutes Nierenversagen.

Für eine dieser Indikationen, den Herz-Kreislauf-Stillstand, besteht seit dem Jahr 2002 bzw. 2003 eine Empfehlung der American Heart Association (AHA) bzw. des European Resuscitation Council (ERC) zugunsten der therapeutischen Hypothermie, nachdem gezeigt werden konnte, dass ein Abkühlen der Körpertemperatur auf rund 32 bis 34°C bei diesen PatientInnen zu verbesserten neurologischen Outcomes sowie zu einer Reduktion der Mortalität führt [1].

Die vorliegende Evidenzübersicht indiziert, dass die therapeutische Hypothermie bei PatientInnen nach kardiopulmonaler Reanimation im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes wirksam und sicher ist. In der Literatur wird dies kontroversiell diskutiert und die Notwendigkeit der Durchführung qualitativ hochwertiger, großer RCTs unterstrichen [36-39]. Die Studien zur therapeutischen Hypothermie bei Schlaganfall zeigen, dass die therapeutische Hypothermie den PatientInnen zwar nicht schadet, ein Nutzenbeleg der Intervention jedoch aussteht, was in einem weiteren HTA-Bericht aus dem Jahr 2011 bestätigt wird [40]. Dieser könnte möglicherweise durch derzeit laufende oder bereits abgeschlossene RCTs erbracht werden. Allerdings liegen (bisher) zu keinem der drei zwischen 2009 und 2011 abgeschlossenen RCTs der therapeutischen Hypothermie bei Schlaganfall mit zwischen 31 und 130 TeilnehmerInnen Publikationen vor, was ein Hinweis auf einen fehlenden Nutzenbeleg sein könnte. Der Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis für alle anderen untersuchten Indikationen ist ausständig. Für die Indikation Schädel-Hirn-Trauma wird dies durch einen HTA-Bericht aus dem Jahr 2011 bestätigt [40], während zwei systematische Reviews aus den Jahren 2009 bzw. 2010 einen möglichen Vorteil der therapeutischen Hypothermie für PatientInnen mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma postulieren [41, 42]. Bei den für die vorliegende Evidenzübersicht identifizierten Studien handelt es sich häufig um Fallserien, die sich jedoch aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns nicht zum Nachweis der Wirksamkeit eignen. Aufgrund der geringen PatientInnenzahlen (zwischen 5 und 25 TeilnehmerInnen) in den einzelnen Fallserien kann auch die Sicherheit der therapeutischen Hypothermie nicht abschließend beurteilt werden.

**Evidenzübersicht: TH für 11 Indikationen**

**TH bei Herz-Kreislauf-Stillstand:**

- empfohlen von AHA und ERC

- wirksam und sicher

**TH bei Schlaganfall:**

- kein Schaden, kein Nutzen

- fehlende Publikationen als Hinweis für fehlenden Nutzen

**TH bei anderen Indikationen:**

- insuffiziente Evidenz

- oft unkontrollierte Fallserien, geringe PatientInnenzahlen

<p><b>ergänzende Informationen aus CRD-Datenbank</b></p>	<p>Zum Thema therapeutische Hypothermie sind in der Centre for Reviews and Dissemination (CRD)-Datenbank derzeit 54 HTAs, systematische Reviews oder ökonomische Evaluationen registriert.<sup>30</sup> Neben den Indikationen Herz-Kreislauf-Stillstand, Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma (siehe oben) wird in diesen Berichten auch die therapeutische Hypothermie bei neurochirurgischen PatientInnen und bei der perinatalen hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) evaluiert. Demnach wird die routinemäßige Anwendung der intraoperativen therapeutischen Hypothermie bei neurochirurgischen Eingriffen nicht empfohlen [43, 44], während diese für Neugeborene mit hypoxisch-ischämischem Hirnschaden unterstützt wird [45-49], wobei z.B. in England und Schweden die Datenerhebung in Form eines zentralen Registers (<a href="http://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister">www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister</a>) nahegelegt wird [46, 50].</p>
<p><b>TH empfohlen für HIE, aber nicht für neurochirurgische Eingriffe</b></p>	
<p><b>keine allgemeingültigen Definitionen</b></p>	<p>In der vorliegenden Evidenzübersicht wird der Vergleich von Studien bzw. Populationen durch das Fehlen allgemeingültiger Definitionen, wie z.B. von therapierefraktärem Fieber oder akutem Leberversagen, bzw. das Vorliegen unterschiedlicher Definitionen, wie etwa Fieber in der englisch- und deutschsprachigen Literatur, erschwert. Des Weiteren verhindern heterogene Populationen in den Primärstudien (Einschluss von Kindern <i>und</i> Erwachsenen) bzw. in den systematischen Reviews (Einschluss von Primärstudien mit StudienteilnehmerInnen unterschiedlicher Altersgruppen) eine abschließende Beurteilung der therapeutischen Hypothermie.</p>
<p><b>heterogene Populationen</b></p>	
<p><b>heterogene Interventionen:</b></p>	<p>Die Ergebnisse der therapeutischen Hypothermie werden unabhängig von der untersuchten Indikation von mehreren Parametern bestimmt, für die es derzeit noch keine generellen Empfehlungen gibt, was sich auch in der Literatur zeigt, die sich in Bezug auf die Intervention sehr heterogen präsentiert. So wurden unterschiedliche Methoden der therapeutischen Hypothermie angewendet (z.B. extern vs intern, „low-tech“ vs „high-tech“), verschiedene Zieltemperaturen angestrebt (auch in Abhängigkeit von der Körpertemperatur der PatientInnen, z.B. nicht febril vs febril), variierende Zeitfenster bis zum Beginn der therapeutischen Hypothermie sowie Dauer der therapeutischen Hypothermie untersucht. Der Nachteil der externen Oberflächenkühlung besteht in der längeren Dauer bis zum Erreichen der Zieltemperatur und im möglicherweise verstärkt auftretenden Shivering, während die interne therapeutische Hypothermie eine genauere Temperaturkontrolle ermöglicht [1, 2]. Auch die Messung der Körpertemperatur variierte erheblich zwischen den Studien und reichte von nicht-invasiver, wie z.B. rektaler, Temperaturmessung bis invasiver Messung, wie z.B. mittels Harnblasenkatheter. Allerdings fehlen Informationen darüber, inwieweit die durch die verschiedenen Messmethoden ermittelten, lokalen Temperaturen mit der Hirntemperatur korrelieren.</p>
<p><b>- externe vs interne TH</b></p>	
<p><b>- Zieltemperatur</b></p>	
<p><b>- Zeitfenster zur TH</b></p>	
<p><b>- Dauer der TH</b></p>	
<p><b>unterschiedliche Temperaturmessung</b></p>	
<p><b>PatientInnen-relevante Endpunkte fehlen häufig</b></p>	<p>Häufig wurden in den eingeschlossenen Fallserien Surrogatparameter (z.B. hämodynamische- oder Laborparameter) zum Nachweis der Wirksamkeit der therapeutischen Hypothermie erhoben. Der Wirksamkeitsnachweis sollte jedoch mittels PatientInnen-relevanter Endpunkte (etwa Überleben, Morbidität, Lebensqualität) erfolgen.</p>

---

<sup>30</sup> Zugriff am 13.11.2012: Suchbegriffe: hypothermia OR therapeutic hypothermia OR induced hypothermia OR mild hypothermia; limited to 2009-2012 (54 hits)



Wir durchsuchten drei Studienregister nach derzeit laufenden oder bereits abgeschlossenen Studien der therapeutischen Hypothermie für alle untersuchten Indikationen außer den Herz-Kreislauf-Stillstand (siehe Tabellen 5-1 und 5-2). Dabei wurden insgesamt 20 laufende oder abgeschlossene Studien gefunden. Derzeit sind acht *laufende Studien* für vier Indikationen registriert: Schlaganfall (4 RCTs mit zwischen 40 und 400 TeilnehmerInnen), Schädel-Hirn-Trauma (2 RCTs mit 105 bzw. 512 PatientInnen), Sepsis (1 RCT mit 560 TeilnehmerInnen) und Status epilepticus (1 RCT mit 270 PatientInnen). Für die verbleibenden Indikationen wurden keine laufenden Studien gefunden: Rückenmarkverletzung, kardiogener Schock, therapierefraktäres Fieber, Meningitis, akutes Leberversagen und akutes Nierenversagen. Des Weiteren wurden 12 bereits *abgeschlossene Studien* zu sechs Indikationen identifiziert: Schlaganfall (3 RCTs und 2 Fallserien mit 20 bis 130 TeilnehmerInnen), Schädel-Hirn-Trauma (3 RCTs mit zwischen 25 und 240 PatientInnen), kardiogener Schock (1 Fallserie mit 10 PatientInnen), Sepsis (1 Fallserie mit 20 TeilnehmerInnen), Meningitis (1 RCT mit 98 PatientInnen, der wegen Sicherheitsproblemen abgebrochen wurde) sowie akutes Leberversagen (1 RCT mit 50 TeilnehmerInnen). Allerdings liegen nur zu drei der 12 abgeschlossenen Studien Publikationen vor, für die verbleibenden neun Studien sind diese (noch) ausständig. Demnach konnte nur in einem RCT ein möglicher Nutzen der therapeutischen Hypothermie - für eine Subgruppe von PatientInnen mit Schädel-Hirn-Trauma und notwendiger Hämatomentleerung mittels Kraniotomie - gezeigt werden. Die große Anzahl klinischer Studien zeigt, dass es sich bei der therapeutischen Hypothermie um ein dynamisches Forschungsgebiet handelt, das nicht zuletzt Technologie-getrieben sein dürfte, obwohl in den Studien häufig auch „low-tech“ Lösungen, wie Infusion kalter Kochsalzlösung, zum Einsatz kommen. Die geringe Anzahl an Publikationen zu den bereits abgeschlossenen Studien könnte auf einen fehlenden Nutzenbeleg der therapeutischen Hypothermie hinweisen.

Zusammenfassend sind für die folgenden vier von zehn Indikationen laufende Studien (8 RCTs mit 40 bis 512 TeilnehmerInnen) registriert, deren Ergebnisse möglicherweise zum zukünftigen Nachweis der Wirksamkeit und/oder Sicherheit der therapeutischen Hypothermie beitragen könnten: Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Sepsis und Status epilepticus. Für die verbleibenden sechs von zehn Indikationen ist in absehbarer Zukunft nicht mit einer Änderung der Evidenzlage zu rechnen, weil keine Studien registriert sind (therapierefraktäres Fieber, Rückenmarkverletzung und akutes Nierenversagen), nur eine einzelne, kleine Fallserie mit 10 TeilnehmerInnen (kardiogener Schock) registriert ist, ein RCT wegen Sicherheitsproblemen abgebrochen werden musste (Meningitis) bzw. zu einer im Juni 2011 abgeschlossenen Studie mit 50 TeilnehmerInnen (noch) keine Publikation vorliegt (akutes Leberversagen).

**20 registrierte Studien:**

**- 8 laufende Studien**

**- 12 abgeschlossene Studien, aber (bisher) nur 3 publiziert**

**möglicher Nutzen nur für eine Subgruppe von SHT-PatientInnen**

**dynamisches Forschungsgebiet, Technologie-getrieben**

**absehbare Änderung der Evidenzlage möglich für: Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Sepsis, Status epilepticus**

**keine absehbare Änderung der Evidenzlage für alle anderen Indikationen**

## 7 Schlussfolgerung

**Evidenz zugunsten der  
TH bei Herz-Kreislauf-  
Stillstand**

**Routineanwendung  
nicht empfohlen**

Die vorliegende Evidenzübersicht zeigt, dass lediglich für eine von elf untersuchten Indikationen Evidenz zugunsten der Wirksamkeit und Sicherheit der therapeutischen Hypothermie vorliegt. Da es sich bei der therapeutischen Hypothermie um ein dynamisches Forschungsgebiet handelt, was sich in einer großen Anzahl laufender oder bereits abgeschlossener Studien zeigt, könnte in absehbarer Zeit auch ein Nutznachweis für weitere Indikationen, wie Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Sepsis und Status epilepticus erbracht werden. Von einer routinemäßigen Anwendung der therapeutischen Hypothermie außerhalb klinischer Studien sollte jedenfalls abgesehen werden.

## 8 Referenzen

- [1] Varon J, Acosta P. Therapeutic Hypothermia: Past, Present, and Future. *Chest*. 2008;133:1267-74.
- [2] Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010;81:1305-52.
- [3] ACC/AHA/ESC Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace*. 2006;8:746-837.
- [4] Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. 2008 [cited 2012 September 11]; Available from: [http://www.oegn.at/mitglieder/uploads/Kap\\_023.pdf](http://www.oegn.at/mitglieder/uploads/Kap_023.pdf)
- [5] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Schweres Schädel-Hirn-Trauma. 2008 [cited 2012 September 11]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-076\\_S1\\_Schaedel-Hirn-Trauma\\_\\_schweres\\_10-2008\\_10-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-076_S1_Schaedel-Hirn-Trauma__schweres_10-2008_10-2013.pdf)
- [6] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Querschnittlähmung. 2008 [cited 2012 September 11]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-070\\_S1\\_Querschnittlaehmung\\_10-2008\\_10-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-070_S1_Querschnittlaehmung_10-2008_10-2013.pdf)
- [7] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie. 2010 [cited 2012 September 11]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/019-013\\_S3\\_Infarkt-bedingter\\_kardiogener\\_Schock\\_-\\_Diagnose\\_Monitoring\\_und\\_Therapie\\_lang\\_05-2010\\_05-2015.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/019-013_S3_Infarkt-bedingter_kardiogener_Schock_-_Diagnose_Monitoring_und_Therapie_lang_05-2010_05-2015.pdf)
- [8] Werdan K, Ruß M, Buerke M, Engelmann L, Ferrari M, Friedrich I, et al. Deutsch-österreichische S3-Leitlinie "Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie". *Kardiologe*. 2011;5:166-224.
- [9] Badjatia N, Bodock M, Guanci M, Rordorf GA. Rapid infusion of cold saline (4 degrees C) as adjunctive treatment of fever in patients with brain injury. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1739-41.
- [10] Carhuapoma JR, Gupta K, Coplin WM, Muddassir SM, Meratee MM. Treatment of refractory fever in the neurosciences critical care unit using a novel, water-circulating cooling device. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2003;15(4):313-18.
- [11] O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for the evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update for the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1330-49.

- [12] Buchheidt D, Lehrnbecher T. Diagnostisches Vorgehen bei Fieber unklarer Ursache und infektiösen Komplikationen bei Kindern und Erwachsenen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen und Granulozytopenie. *Chemother J.* 2010(19):101-10.
- [13] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) LdDS-GudDIVfI-uN. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 2010 [cited 2012 September 11]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/079-0011\\_S2k\\_Sepsis\\_Leitlinientext\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-0011_S2k_Sepsis_Leitlinientext_01.pdf)
- [14] Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien der DGN 2008: Bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis. 2008 [cited 2012 September 18 ]; Available from: [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap\\_037.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_037.pdf)
- [15] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Virale Meningoenzephalitis. 2008 [cited 2012 September 11]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-100\\_S1\\_Meningoenzephalitis\\_\\_virale\\_10-2008\\_10-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-100_S1_Meningoenzephalitis__virale_10-2008_10-2013.pdf)
- [16] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). 2008 [cited 2012 September 11]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-035\\_S1\\_Fruhsommer-Meningoenzephalitis\\_\\_FSME\\_\\_10-2008\\_10-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-035_S1_Fruhsommer-Meningoenzephalitis__FSME__10-2008_10-2013.pdf)
- [17] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Atypische erregerbedingte Meningoenzephalitiden. 2008 [cited 2012 September 11]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-061\\_S1\\_Meningoenzephalitiden\\_\\_atypische\\_erregerbedingte\\_10-2008\\_10-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-061_S1_Meningoenzephalitiden__atypische_erregerbedingte_10-2008_10-2013.pdf)
- [18] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Status epilepticus im Erwachsenenalter. 2008 [cited 2012 September 11]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-079\\_S1\\_Status\\_epilepticus\\_im\\_Erwachsenenalter\\_10-2008\\_10-2013\\_..pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-079_S1_Status_epilepticus_im_Erwachsenenalter_10-2008_10-2013_..pdf)
- [19] Canbay A, Tacke F, Hadem J, Trautwein C, Gerken G, Manns MP. Akutes Leberversagen - Ein lebensbedrohliches Krankheitsbild. *Deutsches Ärzteblatt* 2011;108(42):714-20.
- [20] Munoz SJ. Hepatic Encephalopathy. *Med Clin N Am.* 2008;92:795-812.
- [21] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl.* 2012;2:1-138.
- [22] Kwon BK, Mann C, Sohn HM, Hilibrand AS, Phillips FM, Wang JC, et al. Hypothermia for spinal cord injury. *Spine J.* 2008 Nov-Dec;8(6):859-74.
- [23] Arrich J, Holzer M, Herkner H, Müllner M. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd 2009.

- [24] Den Hertog Heleen M, van der Worp HB, Tseng M-C, Dippel Diederik WJ. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd 2009.
- [25] Saxena M, Andrews Peter JD, Cheng A. Modest cooling therapies (35&ordm;C to 37.5&ordm;C) for traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd 2008.
- [26] Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd 2009.
- [27] Dmello D, Cruz-Flores S, Matuschak GM. Moderate hypothermia with intracranial pressure monitoring as a therapeutic paradigm for the management of acute liver failure: a systematic review. *Intensive Care Medicine*. 2010 Feb;36(2):210-3.
- [28] Villar J, Slutsky AS. Effects of induced hypothermia in patients with septic adult respiratory distress syndrome. *Resuscitation*. 1993 Oct;26(2):183-92.
- [29] Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, et al. Fever control using external cooling in septic shock: A randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(10):1088-95.
- [30] Lepur D, Kutlesa M, Barsic B. Induced hypothermia in adult community-acquired bacterial meningitis - more than just a possibility? *Journal of Infection*. 2011;62:172-77.
- [31] Zobel C, Adler C, Kranz A, Seck C, Pfister R, Hellmich M, et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Critical Care Medicine*. 2012;40(6):1715-23.
- [32] Kutlesa M, Barsic B, Lepur D. Therapeutic hypothermia for adult viral meningoencephalitis. *Neurocritical Care*. 2011;15(1):151-5.
- [33] Levi AD, Casella G, Green BA, Dietrich WD, Vanni S, Jagid J, et al. Clinical outcomes using modest intravascular hypothermia after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2010 Apr;66(4):670-7.
- [34] Levi AD, Green BA, Wang MY, Dietrich WD, Brindle T, Vanni S, et al. Clinical application of modest hypothermia after spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*. 2009 Mar;26(3):407-15.
- [35] Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringer MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocritical Care*. 2008;9(2):189-97.
- [36] Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms? A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation*. 2012;83(2):188-96.
- [37] Nielsen N, Friberg H, Gluud C, Herlitz J, Wetterslev J. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated: a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *International Journal of Cardiology*. 2011;151(3):333-41.
- [38] Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Glujovsky D, Lopez A, Rey-Ares L, et al. [Therapeutic hypothermia in patients who underwent cardiac arrest resuscitation]. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) 2011.
- [39] Flynn K. Hypothermia after Cardiac Arrest. Boston: VA Technology Assessment Program (VATAP); 2010.

- [40] Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Glujovsky D, Lopez A, Rey-Ares L, et al. [Therapeutic hypothermia in patients with stroke or brain trauma]. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) 2011.
- [41] Rupich K. The use of hypothermia as a treatment for traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2009;41(3):159-67.
- [42] Fox JL, Vu EN, Doyle-Waters M, Brubacher JR, Abu-Laban R, Hu Z. Prophylactic hypothermia for traumatic brain injury: a quantitative systematic review. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2010;12(4):355-64.
- [43] Li Luying R, You C, Chaudhary B. Intraoperative mild hypothermia for postoperative neurological deficits in intracranial aneurysm patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd 2012.
- [44] Milani Wilson Roberto O, Antibas Pedro L, Prado Gilmar F. Cooling for cerebral protection during brain surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd 2011.
- [45] Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *Bmj*. 2010;340:c363.
- [46] National Institute for H, Clinical E. Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010.
- [47] Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010;15(5):238-46.
- [48] Swedish Council on Technology Assessment in Health C. [Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia]. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) 2009.
- [49] Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2012;166(6):558-66.
- [50] Naidech AM, Bendok BR, Bernstein RA, Alberts MJ, Batjer HH, Watts CM, et al. Fever burden and functional recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008;63(2):212-7.
- [51] Creasey G, Steinberg GK. Study of systemic cooling in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2010 Jun;66(6):E1217.
- [52] Cuthbertson BH, Dickson R, Mackenzie A. Intracranial pressure measurement, induced hypothermia and barbiturate coma in meningitis associated with intractable raised intracranial pressure. *Anaesthesia*. 2004;59(9):908-11.
- [53] Dietrich WD. Therapeutic hypothermia for acute severe spinal cord injury: ready to start large clinical trials? *Critical Care Medicine*. 2012 Feb;40(2):691-2.
- [54] Dietrich WD, Bullock MR, Kochanek PM. Hypothermic therapies targeting brain and spinal cord injury. Introduction. *Journal of Neurotrauma*. 2009 Mar;26(3):297-8.
- [55] Dietrich WD, 3rd. Therapeutic hypothermia for spinal cord injury. *Critical Care Medicine*. 2009 Jul;37(7 Suppl):S238-42.

- [56] Hammond NE, Boyle M. Pharmacological versus non-pharmacological antipyretic treatments in febrile critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Australian Critical Care*. 2011;24(1):4-17.
- [57] Kwon BK, Okon E, Hillyer J, Mann C, Baptiste D, Weaver LC, et al. A systematic review of non-invasive pharmacologic neuroprotective treatments for acute spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*. 2011;28(8):1545-88.
- [58] Mummaneni PV. Use of systemic hypothermia for patients with spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2010 Jun;66(6):E1217.
- [59] Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(2):188-94.
- [60] Stone GW, Vora K, Schindler J, Diaz C, Mann T, Dangas G, et al. Systemic hypothermia to prevent radiocontrast nephropathy (from the COOL-RCN Randomized Trial). *American Journal of Cardiology*. 2011 Sep 1;108(5):741-6.
- [61] Susantitaphong P, Alfayez M, Cohen-Bucay A, Balk EM, Jaber BL. Therapeutic hypothermia and prevention of acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*. 2012 Feb;83(2):159-67.





## 9 Appendix

### 9.1 Qualitätsbeurteilung

#### 9.1.1 Cochrane Reviews

Appendix 9.1-1: Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Cochrane Reviews

Kriterien zur Beurteilung von Systematischen Reviews und Meta-Analysen	Arrich (2009) [23]	Den Hertog (2009) [24]	Sydenham (2009) [26]	Saxena (2008) [25]
Basiert der Review auf einer klar definierten Frage?	ja	ja	ja	ja
Wurden Auswahlkriterien klar definiert?	ja	ja	ja	ja
Wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt?	ja	ja	ja	ja
Haben zumindest 2 Personen die Studien beurteilt?	ja	ja	ja	ja
Wurde die methodologische Qualität der Studien beurteilt?	ja	ja	ja	nicht anwendbar
Wurde die methodologische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	ja	ja	ja	nicht anwendbar
<b>Für Meta-Analysen</b>				
Wurde Publikationsbias beurteilt?	ja	nein	ja	nicht anwendbar
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	ja	ja	ja	nicht anwendbar
Wurde Heterogenität adäquat analysiert?	ja	ja	ja	nicht anwendbar
Waren Studien die Einheit der statistischen Analyse?	ja	ja	ja	nicht anwendbar
<b>Beurteilung der internen Validität</b>	<b>gut</b>	<b>gut</b>	<b>gut</b>	<b>gut</b>

Qualitätsbeurteilung: ja, nein, nicht enthalten, nicht anwendbar

Beurteilung der internen Validität: gut, ausreichend, unzureichend

## 9.1.2 Systematische Reviews (außer Cochrane)

Appendix 9.1-2: Qualitätsbeurteilung des eingeschlossenen systematischen Reviews (außer Cochrane)

Kriterien zur Beurteilung von Systematischen Reviews und Meta-Analysen	Dmello (2010) [27]
Basiert der Review auf einer klar definierten Frage?	nein
Wurden Auswahlkriterien klar definiert?	ja
Wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt?	ja
Haben zumindest 2 Personen die Studien beurteilt?	nicht enthalten
Wurde die methodologische Qualität der Studien beurteilt?	nein
Wurde die methodologische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	nicht enthalten
<b>Für Meta-Analysen</b>	
Wurde Publikationsbias beurteilt?	nicht anwendbar
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	nicht anwendbar
Wurde Heterogenität adäquat analysiert?	nicht anwendbar
Waren Studien die Einheit der statistischen Analyse?	nicht anwendbar
<b>Beurteilung der internen Validität</b>	<b>unzureichend</b>

Qualitätsbeurteilung: ja, nein, nicht enthalten, nicht anwendbar

Beurteilung der internen Validität: gut, ausreichend, unzureichend

### 9.1.3 Randomisierte kontrollierte Studien

Appendix 9.1-3: Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Schortgen (2012) [29]
War die Randomisierung adäquat?	nicht enthalten <sup>31</sup>
War die Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuordnung adäquat (allocation concealment)?	nicht enthalten
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich?	nein <sup>32</sup>
Basiert die Studiengröße auf einer adäquaten Berechnung, die Power und einen kleinsten wesentlichen Unterschied einbezieht (minimal important difference)?	ja
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?	nicht anwendbar
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (>20%)	nein
Gab es eine hohe differentielle Drop-out-Rate? (>15%)	nein
Wurde eine Intention-to-Treat-Analyse (ITT-Analyse) adäquat durchgeführt?	ja
Gab es Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?	nein
<b>Beurteilung der internen Validität</b>	<b>unzureichend</b>

Qualitätsbeurteilung: ja, nein, nicht enthalten, nicht anwendbar

Beurteilung der internen Validität: gut, ausreichend, unzureichend

<sup>31</sup> unzureichende Information zur Randomisierung, daher nicht beurteilbar

<sup>32</sup> Am Beginn der Studie war die Vasopressoren-Dosis (Epinephrin, Norepinephrin) in der Kontrollgruppe (ohne externe Kühlung) signifikant höher als in der Interventionsgruppe (mit externer Kühlung). PatientInnen in der Interventionsgruppe waren daher offensichtlich weniger schwer krank als jene in der Kontrollgruppe.

## 9.1.4 Nicht-randomisierte kontrollierte Studien

Appendix 9.1-4: Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen nicht-randomisierten kontrollierten Studie

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien	Villar (1993) [28]
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population rekrutiert?	ja
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?	nein
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?	nicht anwendbar <sup>33</sup>
Haben alle Gruppen dasselbe Risiko für den Outcome?	ja <sup>34</sup>
Wurden alle Gruppen während derselben Zeitperiode rekrutiert?	ja
Wurden Outcomes in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?	ja
Wurden Outcomes verblindet beurteilt?	nicht enthalten
War die Studienlaufzeit für alle Gruppen identisch?	nicht enthalten
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (>20%)	ja <sup>35</sup>
Gab es eine hohe differentielle Drop-out-Rate? (>15%)	ja <sup>35</sup>
Wurden potentielle Confounder (Störgrößen) in der statistischen Auswertung berücksichtigt?	nein
<b>Beurteilung der internen Validität</b>	<b>unzureichend</b>

Qualitätsbeurteilung: ja, nein, nicht enthalten, nicht anwendbar

Beurteilung der internen Validität: gut, ausreichend, unzureichend

<sup>33</sup> Die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ist nicht ausreichend beschrieben.

<sup>34</sup> Die erwartete Mortalität betrug laut StudienautorInnen 100% für alle PatientInnen.

<sup>35</sup> Mortalität I 67% vs C 100%

## 9.2 Exkludierte Studien

Appendix 9.2-1: Excluded studies

Author (year), reference number	Indication	Reason for exclusion
1 Creasey (2010) [51]	spinal cord injury	correspondence
2 Cuthbertson (2004) [52]	meningitis	case report, not best available evidence
3 Dietrich (2012) [53]	spinal cord injury	correspondence
4 Dietrich (2009) [54]	spinal cord injury	editorial
5 Dietrich (2009) [55]	spinal cord injury	non-systematic review
6 Hammond (2012) [56]	fever	wrong population: no refractory fever
7 Kwon (2011) [57]	spinal cord injury	wrong population: animal models
8 Mummaneni (2010) [58]	spinal cord injury	correspondence
9 Skulec (2008) [59]	cardiogenic shock	retrospective case-series, not best available evidence
10 Stone (2011) [60]	chronic kidney disease	wrong intervention: per-interventional hypothermia
11 Susantitaphong (2012) [61]	various indications	wrong population: acute kidney injury as outcome but not indication

## 9.3 Literaturrecherche

### 9.3.1 Suchstrategie Cochrane Reviews

Appendix 9.3-1: Search strategy for The Cochrane Library

Search Name:	Hypothermie Reviews (29.08.12)
Comments:	MW
Save Date:	2012-08-29 07:57:18.726
ID	Search
#1	MeSH descriptor Hypothermia, Induced explode all trees
#2	"therapeutic hypothermia"
#3	(#1 OR #2)
23 Hits (lim to CDSR)	

## 9.3.2 Suchstrategie andere Reviews (außer Cochrane)

### Appendix 9.3-2: Search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to August Week 3 2012>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <August 28, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <August 28, 2012>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	exp Hypothermia, Induced/ (15687)
2	therapeutic hypothermia.mp. (1207)
3	1 or 2 (15979)
4	exp Spinal Cord Injuries/ (34661)
5	spinal cord injur*.mp. (31043)
6	4 or 5 (39591)
7	3 and 6 (203)
8	((systematic adj3 literature) or systematic review* or meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis or (data adj2 extract*).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or "cochrane database of systematic reviews".jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt. (148083)
9	7 and 8 (5)
10	Cardiogenic shock.mp. or exp Shock, Cardiogenic/ (9210)
11	3 and 10 (54)
12	8 and 11 (0)
13	refractory fever.mp. (31)
14	3 and 13 (2)
15	8 and 14 (0)
16	exp Sepsis/ (84766)
17	septic?emia*.mp. (15795)
18	septic shock.mp. or exp Shock, Septic/ (23314)
19	16 or 17 or 18 (96856)
20	3 and 19 (93)
21	8 and 20 (1)
22	exp Meningitis/ (45847)
23	exp Meningoencephalitis/ (6488)
24	exp Encephalitis/ (38823)
25	exp Meningitis, Viral/ or exp Meningitis, Bacterial/ (24126)
26	22 or 23 or 24 or 25 (78181)
27	3 and 26 (62)
28	8 and 27 (0)
29	exp Status Epilepticus/ (5359)
30	exp Epilepsy/ (121019)
31	convulsion*.mp. (14930)
32	exp Seizures/ (39146)
33	(epilep* adj3 (seizure* or fit*)).mp. (11945)
34	29 or 30 or 31 or 32 or 33 (129538)
35	3 and 34 (191)
36	8 and 35 (2)
37	acute liver failure.mp. or exp Liver Failure, Acute/ (4993)
38	exp Hepatic Insufficiency/ (16757)
39	exp Hepatic Encephalopathy/ (8420)
40	37 or 38 or 39 (17845)
41	3 and 40 (84)
42	8 and 41 (1)
43	exp Renal Insufficiency/ (112871)
44	acute kidney disease.mp. (23)
45	AKD.mp. (53)
46	exp Acute Kidney Injury/ (30683)
47	43 or 44 or 45 or 46 (112928)
48	3 and 47 (80)
49	8 and 48 (3)
50	from 9 keep 1-5 (5)
51	from 21 keep 1 (1)
52	from 36 keep 1-2 (2)
53	from 42 keep 1 (1)
54	from 49 keep 1-3 (3)
29.08.2012	

Appendix 9.3-3: Search strategy for Embase

Embase		
Session Results		
No. Query Results	Results	Date
#62. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury') AND 'systematic review'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury') AND [systematic review]/lim)	1	29 Aug 2012
#61. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury') AND [systematic review]/lim	1	29 Aug 2012
#60. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury') AND 'systematic review'/de	1	29 Aug 2012
#59. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury')	15	29 Aug 2012
#58. 'renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury'	30,151	29 Aug 2012
#57. 'acute kidney injury'	5,779	29 Aug 2012
#56. akd	891	29 Aug 2012
#55. 'acute kidney disease'	41	29 Aug 2012
#54. 'renal insufficiency'	23,584	29 Aug 2012
#53. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('acute liver failure'/exp OR 'hepatic insufficiency' OR 'hepatic encephalopathy'/exp) AND [systematic review]/lim	1	29 Aug 2012
#52. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('acute liver failure'/exp OR 'hepatic insufficiency' OR 'hepatic encephalopathy'/exp)	56	29 Aug 2012
#51. 'acute liver failure'/exp OR 'hepatic insufficiency' OR 'hepatic encephalopathy'/exp	13,806	29 Aug 2012
#50. 'hepatic encephalopathy'/exp	11,115	29 Aug 2012
#49. 'hepatic insufficiency'	1,716	29 Aug 2012
#48. 'acute liver failure'/exp	1,287	29 Aug 2012

#47. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)) AND 'systematic review'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)) AND [systematic review]/lim)	11	29 Aug 2012
#46. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)) AND [systematic review]/lim	11	29 Aug 2012
#45. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)) AND 'systematic review'/de	11	29 Aug 2012
#44. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*))	622	29 Aug 2012
#43. 'epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)	247,447	29 Aug 2012
#42. epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)	243,962	29 Aug 2012
#41. convulsions	16,284	29 Aug 2012
#40. 'seizure'/exp	87,700	29 Aug 2012
#39. 'convulsion'/exp	20,499	29 Aug 2012
#38. 'epilepsy'/exp	157,226	29 Aug 2012
#37. 'status epilepticus'	10,096	29 Aug 2012
#36. 'epileptic state'/exp	11,320	29 Aug 2012
#35. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp) AND 'systematic review'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp) AND [systematic review]/lim)	4	29 Aug 2012



#34. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp) AND [systematic review]/lim	4	29 Aug 2012
#33. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp) AND 'systematic review'/de	4	29 Aug 2012
#32. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp)	83	29 Aug 2012
#31. 'meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp	126,907	29 Aug 2012
#30. 'encephalitis'/exp	70,206	29 Aug 2012
#29. 'bacterial encephalitis'	17	29 Aug 2012
#28. 'virus encephalitis'/exp	4,520	29 Aug 2012
#27. 'meningoencephalitis'/exp	8,021	29 Aug 2012
#26. 'meningitis'/exp	68,829	29 Aug 2012
#25. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('sepsis'/exp OR 'septicemia'/exp OR septic*emia* OR 'septic shock'/exp) AND [systematic review]/lim	5	29 Aug 2012
#24. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('sepsis'/exp OR 'septicemia'/exp OR septic*emia* OR 'septic shock'/exp)	233	29 Aug 2012
#23. 'sepsis'/exp OR 'septicemia'/exp OR septic*emia* OR 'septic shock'/exp	152,954	29 Aug 2012
#22. 'septic shock'/exp	27,933	29 Aug 2012
#21. septic*emia*	25,823	29 Aug 2012
#20. 'septicemia'/exp	13,595	29 Aug 2012
#19. 'sepsis'/exp	146,431	29 Aug 2012
#18. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'refractory fever' AND [systematic review]/lim		29 Aug 2012
#17. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'refractory fever'	1	29 Aug 2012
#16. 'refractory fever'	39	29 Aug 2012
#15. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'cardiogenic shock'/exp AND [systematic review]/lim		29 Aug 2012

#14. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'cardiogenic shock'/exp	87	29 Aug 2012
#13. 'cardiogenic shock'/exp	12,148	29 Aug 2012
#12. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries') AND 'systematic review'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries') AND [systematic review]/lim)	4	29 Aug 2012
#11. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries') AND [systematic review]/lim	4	29 Aug 2012
#10. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries') AND 'systematic review'/de	4	29 Aug 2012
#9. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries')	127	29 Aug 2012
#8. 'spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries'	48,939	29 Aug 2012
#7. 'spinal cord injuries'	5,614	29 Aug 2012
#6. 'spinal cord injury'/exp	48,198	29 Aug 2012
#5. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp	10,052	29 Aug 2012
#4. 'profound induced hypothermia'/exp	263	29 Aug 2012
#3. 'induced hypothermia'	9,680	29 Aug 2012
#2. 'therapeutic hypothermia'	2,015	29 Aug 2012
#1. 'induced hypothermia'/exp	7,535	29 Aug 2012

*Appendix 9.3-4: Search strategy for CRD*

### Hypothermie (Reviews) 30.08.2012
1 MeSH DESCRIPTOR Hypothermia, Induced EXPLODE ALL TREES
2 therapeutic hypothermia
3 #1 OR #2
4 * IN DARE, HTA
5 #3 AND #4
48 Hits

### 9.3.3 Suchstrategie Primärstudien

Appendix 9.3-5: Search strategy for Cochrane

Search Name:	Hypothermie Trials (31.08.12)
Comments:	MW
Save Date:	2012-08-31 06:47:47.196
ID	Search
#1	MeSH descriptor Hypothermia, Induced explode all trees
#2	"therapeutic hypothermia"
#3	(#1 OR #2)
#4	MeSH descriptor Spinal Cord Injuries explode all trees
#5	"spinal cord injury"
#6	(#4 OR #5)
#7	(#3 AND #6)
#8	MeSH descriptor Shock, Cardiogenic explode all trees
#9	"Cardiogenic Shock"
#10	(#8 OR #9)
#11	(#3 AND #10)
#12	refractory fever
#13	(#3 AND #10)
#14	MeSH descriptor Sepsis explode all trees
#15	septic*mia*
#16	MeSH descriptor Shock, Septic explode all trees
#17	"septic shock"
#18	(#14 OR #15 OR #16 OR #17)
#19	(#3 AND #18)
#20	MeSH descriptor Meningitis explode all trees
#21	MeSH descriptor Meningoencephalitis explode all trees
#22	MeSH descriptor Encephalitis explode all trees
#23	MeSH descriptor Meningitis, Viral explode all trees
#24	MeSH descriptor Meningitis, Bacterial explode all trees
#25	(#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24)
#26	(#3 AND #25)
#27	MeSH descriptor Status Epilepticus explode all trees
#28	MeSH descriptor Epilepsy explode all trees
#29	convulsion*
#30	MeSH descriptor Seizures explode all trees
#31	epilep* NEAR (seizure* OR fit*)
#32	(#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31)
#33	(#3 AND #32)
#34	MeSH descriptor Liver Failure, Acute explode all trees
#35	"acute liver failure"
#36	MeSH descriptor Hepatic Insufficiency explode all trees
#37	MeSH descriptor Hepatic Encephalopathy explode all trees
#38	(#34 OR #35 OR #36 OR #37)
#39	(#3 AND #38)
#40	MeSH descriptor Renal Insufficiency explode all trees
#41	"acute kidney disease"
#42	AKD
#43	MeSH descriptor Acute Kidney Injury explode all trees
#44	(#40 OR #42 OR #43)
#45	(#3 AND #44)
10 Hits (lim to CENTRAL)	

Appendix 9.3-6: Search Strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to August Week 4 2012>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <August 30, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <August 30, 2012>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Search Strategy:
1 exp Hypothermia, Induced/ (15688)
2 therapeutic hypothermia.mp. (1202)
3 1 or 2 (15975)
4 exp Spinal Cord Injuries/ (34672)
5 spinal cord injur*.mp. (31043)
6 4 or 5 (39594)
7 3 and 6 (203)
8 Cardiogenic shock.mp. or exp Shock, Cardiogenic/ (9204)
9 3 and 8 (54)
10 refractory fever.mp. (31)
11 3 and 10 (2)
12 exp Sepsis/ (84780)
13 septic?emia*.mp. (15792)
14 septic shock.mp. or exp Shock, Septic/ (23307)
15 12 or 13 or 14 (96857)
16 3 and 15 (93)
17 exp Meningitis/ (45850)
18 exp Meningoencephalitis/ (6489)
19 exp Encephalitis/ (38834)
20 exp Meningitis, Viral/ or exp Meningitis, Bacterial/ (24128)
21 17 or 18 or 19 or 20 (78194)
22 3 and 21 (62)
23 exp Status Epilepticus/ (5359)
24 exp Epilepsy/ (121026)
25 convulsion*.mp. (14926)
26 exp Seizures/ (39148)
27 (epilep* adj3 (seizure* or fit*)).mp. (11945)
28 23 or 24 or 25 or 26 or 27 (129541)
29 3 and 28 (191)
30 acute liver failure.mp. or exp Liver Failure, Acute/ (4997)
31 exp Hepatic Insufficiency/ (16760)
32 exp Hepatic Encephalopathy/ (8420)
33 30 or 31 or 32 (17850)
34 3 and 33 (84)
35 exp Renal Insufficiency/ (112907)
36 acute kidney disease.mp. (23)
37 AKD.mp. (53)
38 exp Acute Kidney Injury/ (30690)
39 35 or 36 or 37 or 38 (112964)
40 3 and 39 (80)
41 exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (1023901)
42 7 and 41 (25)
43 9 and 41 (6)
44 11 and 41 (2)
45 16 and 41 (10)
46 22 and 41 (4)
47 29 and 41 (19)
48 34 and 41 (14)
49 40 and 41 (7)
31.08.2012

Appendix 9.3-7: Search strategy for Embase

Embase		
Session Results		
No. Query Results	Results	Date
#40. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury') AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND 'human'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))	4	31 Aug 2012
#39. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	1	31 Aug 2012
#38. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury') AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND 'human'/de	4	31 Aug 2012
#37. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury') AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	5	31 Aug 2012
#36. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('renal insufficiency' OR 'acute kidney disease' OR akd OR 'acute kidney injury')	15	31 Aug 2012

<p>#35. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('acute liver failure'/exp OR 'hepatic insufficiency' OR 'hepatic encephalopathy'/exp) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)/de) AND 'human'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('acute liver failure'/exp OR 'hepatic insufficiency' OR 'hepatic encephalopathy'/exp) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))</p>	19	31 Aug 2012
<p>#34. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('acute liver failure'/exp OR 'hepatic insufficiency' OR 'hepatic encephalopathy'/exp) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</p>	3	31 Aug 2012
<p>#33. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('acute liver failure'/exp OR 'hepatic insufficiency' OR 'hepatic encephalopathy'/exp) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)/de) AND 'human'/de</p>	19	31 Aug 2012
<p>#32. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('acute liver failure'/exp OR 'hepatic insufficiency' OR 'hepatic encephalopathy'/exp) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)/de)</p>	23	31 Aug 2012
<p>#31. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('acute liver failure'/exp OR 'hepatic insufficiency' OR 'hepatic encephalopathy'/exp)</p>	56	31 Aug 2012

<p>#30. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))</p>	245	31 Aug 2012
<p>#29. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))</p>	23	31 Aug 2012
<p>#28. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de</p>	243	31 Aug 2012
<p>#27. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*)) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de)</p>	302	31 Aug 2012
<p>#26. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('epileptic state'/exp OR 'status epilepticus' OR 'epilepsy'/exp OR 'convulsion'/exp OR 'seizure'/exp OR convulsions OR epilep* NEAR/2 (seizure* OR fit*))</p>	622	31 Aug 2012

<p>#25. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND 'human'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))</p>	36	31 Aug 2012
<p>#24. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</p>	7	31 Aug 2012
<p>#23. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND 'human'/de</p>	36	31 Aug 2012
<p>#22. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)</p>	40	31 Aug 2012
<p>#21. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('meningitis'/exp OR 'meningoencephalitis'/exp OR 'virus encephalitis'/exp OR 'bacterial encephalitis' OR 'encephalitis'/exp)</p>	83	31 Aug 2012



#20. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('sepsis'/exp OR 'septicemia'/exp OR septic*emia* OR 'septic shock'/exp) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND 'human'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('sepsis'/exp OR 'septicemia'/exp OR septic*emia* OR 'septic shock'/exp) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))	83	31 Aug 2012
#19. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('sepsis'/exp OR 'septicemia'/exp OR septic*emia* OR 'septic shock'/exp) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))	14	31 Aug 2012
#18. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('sepsis'/exp OR 'septicemia'/exp OR septic*emia* OR 'septic shock'/exp) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND 'human'/de	83	31 Aug 2012
#17. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('sepsis'/exp OR 'septicemia'/exp OR septic*emia* OR 'septic shock'/exp) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	101	31 Aug 2012
#16. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('sepsis'/exp OR 'septicemia'/exp OR septic*emia* OR 'septic shock'/exp)	233	31 Aug 2012
#15. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'refractory fever' AND ('controlled study'/de OR 'major clinical study'/de) AND 'human'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'refractory fever' AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))	1	31 Aug 2012
#14. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'refractory fever' AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))		31 Aug 2012

#13. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'refractory fever' AND ('controlled study'/de OR 'major clinical study'/de) AND 'human'/de	1	31 Aug 2012
#12. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'refractory fever' AND ('controlled study'/de OR 'major clinical study'/de)	1	31 Aug 2012
#11. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'refractory fever'	1	31 Aug 2012
#10. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'cardiogenic shock'/exp AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'cardiogenic shock'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))	33	31 Aug 2012
#9. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'cardiogenic shock'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	1	31 Aug 2012
#8. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'cardiogenic shock'/exp AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de	33	31 Aug 2012
#7. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'cardiogenic shock'/exp AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de)	39	31 Aug 2012
#6. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND 'cardiogenic shock'/exp	87	31 Aug 2012

<p>#5. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries') AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND 'human'/de OR ('induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))</p>	29	31 Aug 2012
<p>#4. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</p>	4	31 Aug 2012
<p>#3. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries') AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND 'human'/de</p>	29	31 Aug 2012
<p>#2. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries') AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)</p>	52	31 Aug 2012
<p>#1. 'induced hypothermia'/exp OR 'therapeutic hypothermia' OR 'induced hypothermia' OR 'profound induced hypothermia'/exp AND ('spinal cord injury'/exp OR 'spinal cord injuries')</p>	127	31 Aug 2012