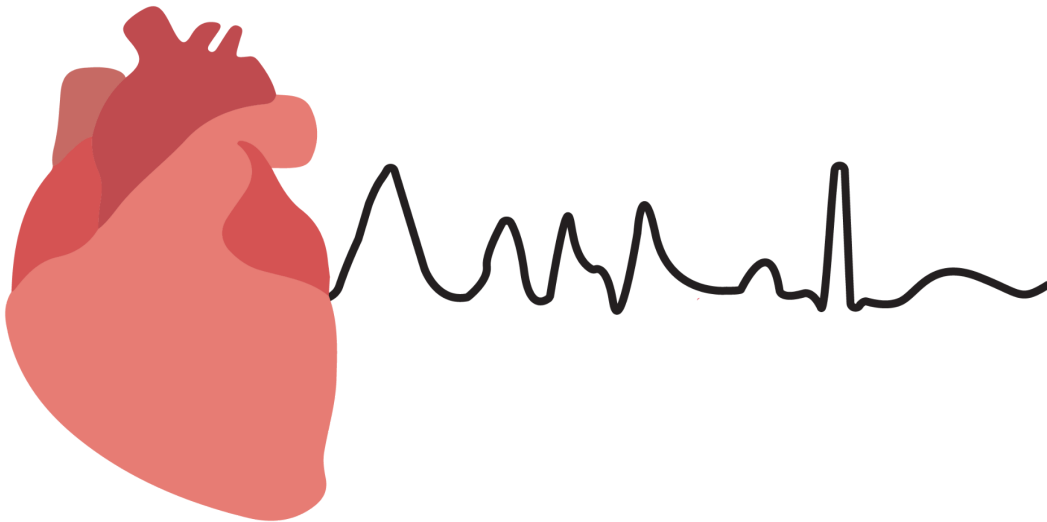


Bacheloroppgave

Amiodarone ved prehospital hjertestans

Hvordan påvirker amiodarone overlevelse ved prehospital hjertestans på kort og lang sikt?



Kandidatnummer: 7, 10 og 50

Emnekode: PARA3910

Emnenavn: Bacheloroppgave

Studieprogram: Bachelorstudium i prehospitalt arbeid - paramedic

Antall ord: 10 509

Innleveringsfrist: 3. mars 2023

Forsideillustrasjon er tegnet og gjengitt med tillatelse fra en av forfatterne (2023).

Forord

Vi ønsker å takke vår veileder som har gitt oss gode råd og veiledning gjennom skriveprosessen. En stor takk til familie, venner og kolleger som har kommet med verdifulle tilbakemeldinger og innspill, og ikke minst for støtten i denne perioden. Tusen takk til medstudenter som har tatt seg tiden til å spille Uno med oss i pausen. I tillegg ønsker vi å takke Norsk Resusciterings Råd for gode tips og raske svar!

Til slutt ønsker vi å takke de som har gjort denne utdanningen mulig.

Sammendrag

Bakgrunn

Hvert år får flere tusen personer i Norge prehospital hjertestans. Amiodarone er et antiarytmisk legemiddel som ble innført i prosedyren i Europa i år 2000. På den tiden var det få tilgjengelige forskningsartikler om virkningen til legemiddelet ved hjertestans utenfor sykehuset. I tillegg er det omdiskutert innad i ambulansetjenesten hvorvidt amiodarone er hensiktsmessig å prioritere. Formålet med oppgaven er å identifisere amiodarones virkning ved prehospital hjertestans.

Metode

Metoden som er benyttet i denne oppgaven er en litteraturstudie. Vi har gjort systematiske søk i ulike databaser for å innhente aktuelle forskningsartikler. Inklusjonskriteriene til søket er illustrert i et PICO-skjema. I tillegg har vi brukt pensumlitteratur og egne erfaringer fra prehospital klinikk. Artikler inkludert i oppgaven er kvalitetstestet.

Resultater

Ved administrasjon av amiodarone har pasienten høyere sannsynlighet for overlevelse frem til innleggelse på sykehus og økt sannsynlighet for oppnådd egensirkulasjon (ROSC). Derimot er overlevelsen over et lenger tidsperspektiv minimalt forbedret ved bruk av amiodarone. Dersom amiodarone gis innen et optimalt tidsvindu, kan medikamentet ha bedre effekt på overlevelse og neurologisk funksjon.

Konklusjon

Ettersom amiodarone gir økt overlevelse og samtidig har få bivirkninger, konkluderer oppgaven med at amiodarone er hensiktsmessig å gi ved prehospital hjertestans. De tilgjengelige artiklene om amiodarone gir en begrenset oversikt over effekten. Det kreves ytterligere forskning på effekten av legemidlet og interaksjonen med adrenalin.

Abstract

Background

In Norway there are thousands of people that suffer sudden cardiac arrest in an out-of-hospital setting each year. Amiodarone is an antiarrhythmic drug which was included in the European protocols in 2000. At that time there was little research available about the antiarrhythmic drug and its effect in prehospital cardiac arrests. It is also disputed within the emergency services whether amiodarone should be prioritized. The purpose of this study is therefore to identify the effect of amiodarone in out of hospital cardiac arrest (OCHA).

Method

The method conducted in this thesis is a literary review. A structured search was performed in two databases to make a compile of suitable research articles. The included criterias are illustrated in a PICO-model. In addition we have been using curriculum literature and our own experiences from the prehospital clinic. All relevant articles were critically appraised before inclusion.

Results

Administration of amiodarone increases the patient's chance of survival until hospital admission and increases the probability of returned spontaneous blood circulation (ROSC). On the other hand, long-term survival was found to be minimally improved with the use of amiodarone. If amiodarone is administered at an optimal time interval, it could enhance the effect of survival and neurological function.

Conclusion

This thesis found that administration of amiodarone slightly increases the effect on survival, with few side effects identified. We therefore concluded that the administration of amiodarone in patients with OCHA is still the appropriate treatment. However, further research on the effect of amiodarone is still needed, as there exists only a small portion of available research with a limited synopsis of the

true impact of amiodarone.

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	1
Tema	1
Hensikt	1
Avgrensning	2
Problemstilling	2
Begrepsavklaring	2
Teori	5
Hjertets oppbygning	5
Hva er hjertestans?	5
Rytmeforstyrrelser	6
Årsaker til hjertestans	6
AHLR-sløyfe	7
Figur 1: AHLR-sløyfe	9
Den farmakologiske virkningen til antiarytmiske legemidler	10
Metode	11
Litteraturstudie	11
Søkeprosessen	11
Usystematisk søk	11
Systematisk søk	11
Tabell 1: PICO skjema	12
Tabell 2: søkeprosessen	13
Tabell 3: Litteraturmatrise:	17
Kontakter	19
Resultater	20
Innledning	20
Amiodarone bedrer overlevelsen til sykehus	20
Amiodarone har minimal virkning på langtidsoverlevelse	21

Amiodarone har bedre effekt om det blir gitt tidligere	22
Nevrologisk status kan påvirkes av amiodarone	23
Diskusjon	25
Innledning	25
Korttidsvirkning	25
Langtidsvirkning	27
Tidsvindu og nevrologisk status	29
Feilkilder	31
Fremtidens prosedyre	32
Etikk	33
Metodiske overveielser	35
Konklusjon	37
Litteraturliste	39
Vedlegg	47
Vedlegg 1	47
Vedlegg 2	48
Vedlegg 3	49
Vedlegg 4	54
Vedlegg 5	59

Introduksjon

Tema

I Norge ble det i 2021 registrert 4622 personer med hjertestans utenfor sykehus, tilsvarende omtrent 80 % av det totale antallet pasienter med hjertestans i 2021 (Tjelmeland et al., 2021, s. 8). Prognosen ved hjertestans er dårlig. I 2021 gjennomførte ambulansepersonell hjerte-lungeredning (heretter forkortet HLR) på 2801 pasienter (Tjelmeland et al. 2021, s. 88). Kun 423 av pasientene var i live 30 dager etter hendelsen (Tjelmeland et al. 2021, s. 89).

Hjertestans er en kjent problemstilling for de som jobber aktivt i prehospital tjeneste. Å avgi støt og brystkompresjoner anses som de viktigste elementene i behandlingen, men oksygenering og medikamenter er også en del av avansert hjerte-lungeredning (heretter forkortet AHLR) (Soar et al., 2021, s. 116). Det har blitt publisert flere forskningsartikler og systematiske oversikter om bruken av adrenalin har effekt ved prehospitalt hjertestans. Til tross for at effekten til adrenalin fortsatt er en kilde til uenighet, ønsker vi å undersøke bruken av amiodarone. Diskusjonen rundt amiodarone ved prehospital hjertestans har ikke blitt belyst i samme grad. Av pasientene som fikk hjertestans utenfor sykehus i Norge mottok kun 13 % amiodarone ved medikamentell behandling under AHLR (Tjelmeland et al., 2021, s. 91). Ettersom kun en brøkdel av pasientene faktisk mottar amiodarone og andre tiltak utføres først, kan det være vanskelig å se den isolerte virkningen og de potensielle effektene til medikamentet. Derfor fokuseres det på studier som sammenlikner amiodarone med placebo for å skille ut andre påvirkende faktorer.

Hensikt

Vi opplever et sprik i retningslinjene fra Norsk Resuscitasjonsråd (NRR) og forskningen om bruk av amiodarone ved prehospital hjertestans. I klinisk praksis er det blitt erfart at flere i den prehospitaltjenesten tviler på effekten av amiodarone, og nedprioriterer medikamentet på eget initiativ i situasjoner med hjertestans. Virkemåten til medikamentet kan potensielt ha en gunstig effekt ved

ventrikkelflimmer (VF) og ventrikkeltakykardi (VT). Vi ønsker derfor å gjøre et dypere søk i forskningen om amiodarone ved prehospital hjertestans, for å kartlegge både korttids og langtidsvirkning ved bruk av medikamentet. Forskningsfeltet er begrenset og det tilstrebes derfor å undersøke om gjeldende prosedyrer er kunnskapsbaserte. På bakgrunn av innhentet informasjon skal oppgaven undersøke om amiodarone er et legemiddel for fremtidens behandling av prehospital hjertestans.

Avgrensning

For å undersøke en problemstilling som er relevant for ambulanspersonell i fremtiden, er fokuset i oppgaven rettet mot den prehospitale hverdagen. Derfor utelukker vi artikler som omhandler inhospital hjertestans fordi flere faktorer skiller seg fra den prehospitale hverdagen, som for eksempel tid og tilgang på ressurser. Traumatisk hjertestans har dårligere prognose for overlevelse og vil ikke bli inkludert i oppgaven (Seewald et al., 2022, s. 8). I tillegg ønsker vi å fokusere på voksne pasienter med hjertestans, fordi hjertestans hos barn har en annen AHLR-prosedyre (Haugen, 2019a, s. 65).

Problemstilling

Hvordan påvirker amiodarone overlevelse ved prehospital hjertestans på kort og lang sikt?

Begrepsavklaring

I dette kapittelet defineres begreper fra teksten.

Adrenalin er et hormon som fører til økt hjertefrekvens, økt pustefrekvens og sammentrekning av blodårer (Takeda, 2019). Adrenalin er en del av AHLR-prosedyren som et medikament (Norsk resuscitasjonsråd, 2021, avsn. "Adrenalin").

Amiodarone er et antiarytmisk legemiddel som brukes for å stabilisere hjerterytmer (Sanofi-aventis, 2022). Legemiddelet er også kjent i sin tablettform under produktnavnet Cordarone (Sanofi-aventis, 2022).

Arytmi er et begrep for hjerterytme avvikende fra normal sinusrytme (Ørn & Brunvand, 2022, s.172).

AHLR-sløyfe er et begrep innenfor helsesektoren som omhandler de repeterende stegene i AHLR-prosedyren (Norsk Resuscitasjonsråd, 2021, "Avansert HLR - voksne").

Bradykardi er et medisinsk begrep for lav hjertefrekvens (Haugen, 2019c, s. 72).

Cerebral funksjon kan oversettes til nevrologisk funksjon. Det er aktuelt å vurdere nevrologisk funksjon etter en gjennomgått hjertestans fordi opphør i sirkulasjon kan ødelegge hjernecellene (Sand et al., 2018, s. 157).

Defibrillering er et strømstøt for å normalisere hjerterytmen og brukes ved enkelte former for hjertestans (Norsk Resuscitasjonsråd, 2021, avsn. "Bruk av defibrillator").

Defibrillator er apparatet som gir støt (avsn. "Bruk av defibrillator").

Hypotensjon er medisinsk begrep for lavt blodtrykk (Haugen, 2019b, s. 88).

Komorbiditet er et sammensatt sykdomsbilde, for eksempel er det ofte et samspill av flere kroniske sykdommer hos eldre (Wyller, T. B., 2020, s. 189-190).

Mortalitet viser til dødsrate over en begrenset tidsperiode (Hem & Jacobsen, 2011, s. 2374).

Prosedyrer er en fremgangsmåte for en prosess og forteller hvordan avgrensede oppgaver bør utføres (Nylenna, 2018). Eksempelvis har NRR utarbeidet en prosedyre for hjertestans.

Refraktær ventrikkelflimmer og *takykardi* er definert som vedvarende ventrikkelarytmi etter avgitt ett eller flere sjokk (Kudenchuk et al., 2016, s. 1712).

Reseptorer er bindingssteder på mottakermolekyler der signalmolekyler kan feste seg for å få fysiologiske prosesser til å skje. (Sand et al., 2018, s. 97-98).

ROSC er en forkortelse for *Return of Spontaneous Circulation* og betyr at pasienten gjenoppretter egensirkulasjon etter gjennomgått hjertestans (Norsk Resuscitasjonsråd, 2021, avsn. "Rytmeanalyse/Sirkulasjonssjekk").

Teori

Hjertets oppbygning

Hjertet har fire hulrom: to forkamre (atrium) og to hjertekamre (ventrikkel) (Sand et al., 2018, s. 310). Den høyre siden av hjertet pumper oksygenfattig blod med avfallsstoffet karbondioksid til lungene. I lungene skjer det en utveksling av gasser, der karbondioksid blir byttet ut med oksygen (s. 414). Deretter føres blodet til venstre side av hjertet som pumper oksygenrikt blod ut i hele kroppen. Blodet føres ut av hjertet gjennom arteriene og inn i kapillærene som forsyner celler med næringsstoffer (s. 312). Kapillærene som tilfører hjertemuskulaturen oksygen kalles koronararterier. Blodet fraktes tilbake til høyre side av hjertet gjennom vener.

Pumpefunksjonen til hjertet styres av et elektrisk ledningssystem. Ledningssystemet har selvaktiverende celler som gir signal om at hjertet skal kontrahere, det vil si at hjertets muskelceller trekker seg sammen (Sand et al., 2018, s. 318). Signalet ledes mellom hjertemuskelcellene i åpne celleforbindelser (s. 317). Normalt kommer signalene fra et punkt over høyre atrium kalt sinusknuten og gir en frekvens på 70-80 hjerteslag per minutt (s. 317-318). Et elektrokardiografi (EKG) detekterer de elektriske signalene i hjertet og omdanner dette til en graf som er leselig for helsepersonell (s. 320).

Hva er hjertestans?

Hjertestans er en tilstand der hjertet akutt mister pumpefunksjonen, slik at tilstrekkelig blodsirkulasjon opphører (Helsenorge, 2020, avsn. "årsaker"). Et opphør av blodsirkulasjonen kan føre til at vitale organer som for eksempel hjernen, ikke mottar nødvendig oksygen (Haugen, 2019c, s. 73). Dette kan medføre at pasienten faller bevisstløs om, og har uregelmessig eller ingen pust (Haugen, 2019c, s. 73). Pasienten kan få alvorlige hjerneskader med påfølgende nevrologiske utfall eller død, dersom pasienten har hatt hjertestans uten effektiv behandling (Elmer & Callaway, 2017, s. 1). Behandling i form av kompresjoner, ventilasjoner og eventuelt defibrillering gjennomføres for å forsøke å gjenopprette pasientens sirkulasjon.

Forekomsten av hjertestans er høyere hos de som har diabetes, forhøyet blodtrykk, koronar hjertesykdom, hjertesvikt, atrieflimmer og hos pasienter med KOLS (Lee et al., 2019, s. 293). Hjertestans forekommer som oftest hos menn og blant den eldre aldersgruppen (Helsenorge, 2020, avsn. "oppsummering").

Rytmeforstyrrelser

Som nevnt tidligere vil normalt sinusknuten som befinner seg over høyre atrium, regulere hjerterytmen. Dersom sinusknuten ikke danner signaler vil hjertet kontrahere når celler med lavere frekvens aktiveres (Sand et al., 2018, s. 318). Hvis signalet kommer fra nedre del av hjertet, altså ventrikkelen, har vi en ventrikulær arytmi. Ventrikkelflimmer og ventrikkeltakykardi er ventrikulære arytmier, og dersom de ikke er pulsgivende vil de kategoriseres som hjertestans (Norsk Resuscitasjonsråd, 2021, avsn. "Rytmeanalyse/Sirkulasjonssjekk).

Ventrikkeltakykardi er en rask og regelmessig ventrikulær hjerterytme på over 100 slag i minuttet (Caroline & Pilbery, 2014, s. 505). Rytmen kan være så rask at den gir utilstrekkelig sirkulasjon og pasienten får nedsatt bevissthet (Ørn & Brunvand, 2022, s.175). Ventrikkeltakykardi kan utvikle seg til ventrikkelflimmer (Ørn & Brunvand, 2022, s. 175). Ved ventrikkelflimmer får ikke hjertet kontrahert optimalt, men flimrer uregelmessig (Caroline & Pilbery, 2014, s. 508). Den ufullstendige kontraksjonen av hjertet fører til at adekvat sirkulasjon opphører, og pasienten blir bevisstløs (Ørn & Brunvand, 2022, s. 175).

Årsaker til hjertestans

Norsk Resuscitasjonsråd (NRR) utvikler prosedyrer for HLR og AHLR i Norge som inneholder blant annet årsaker til hjertestans (Norsk Resuscitasjonsråd, 2021, avsn. "Behandle reversible årsaker"). En huskeregel som brukes ved AHLR er "4H-er og 4T-er" som benyttes for å gjenkjenne og behandle reversible årsaker til hjertestans (Beun et al., 2015, s. 1). Forkortelsen 4H står for hypotermi, hypo/hyperkalemi, hypoksi og hypovolemi (s. 1). Det betyr henholdsvis at hjertestans kan utløses av lav temperatur i kroppen, høye og lave nivåer av ionet kalium i hjertets celler, lav

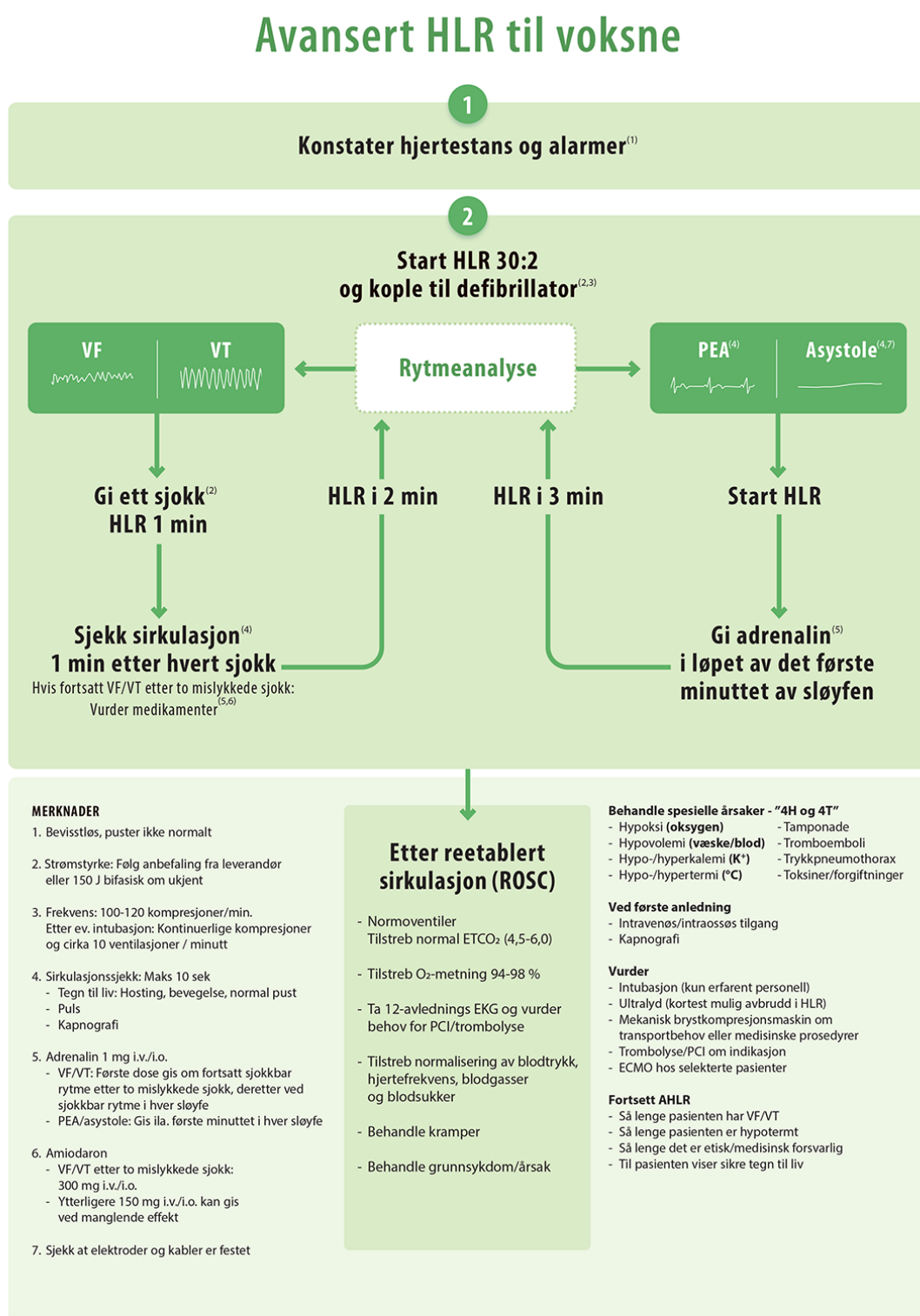
oksygenmengde i vev og liten mengde med blod i blodsirkulasjonen. 4T-er er en forkortelse for tamponade, tromboemboli, toksiner/forgiftninger og trykkpneumotoraks (s. 1). Hjertetamponade er væskeansamling i posen som omfavner hjertet, dette kan medføre at hjertets pumpefunksjon opphører som følge av redusert plass (Haugen, 2019, s. 72). Ved tromboemboli forekommer det en propp som løsner fra sitt opphavssted og følger blodstrømmen frem til et blodkar tettes av tromboemboliens størrelse (Ørn, 2022, s. 88). Dette kan ramme flere organer som hjerte, lunger og hjerne (s. 88). Videre kan toksiner/forgiftninger i form av legemidler, rusmidler eller andre substanser påvirke hjertets elektriske nettverk og pumpefunksjon (Hjertestans, u.å). Ved trykkpneumotoraks oppstår det en ansamling av luft i brysthulen (Grundt, 2022, s. 239). Trykket som utøves på grunn av luftansamlingen kan redusere hjertets tilbakestrømning av blod (s. 239). Den vanligste utløsende årsaken til hjertestans er tromboemboli som blir sittende fast i en koronararterie, også betegnet som hjerteinfarkt (Ørn & Brunvand, 2022, s. 157). Andre årsaker kan være en medfødt hjertefeil, infeksjoner, hjertesvikt, forstyrrelser i blodets saltinnhold, kraftige allergiske reaksjoner eller hjerterytmeforstyrrelser (Ørn & Brunvand, 2022, s. 154-188).

AHLR-sløyfe

Det finnes ulike systematiske prosedyrer for behandling av hjertestans ut fra både pasient, tilgjengelig utstyr og behandler. Det finnes for eksempel ulike prosedyrer for voksne, barn og nyfødt. De ulike prosedyrene varierer ut ifra om behandleren er helsepersonell eller ikke. Ved hjertestans hos pasienter over 18 år følger kvalifisert helsepersonell NRR sin prosedyre for AHLR hos voksne (Norsk Resuscitasjonsråd, 2021, avsn. "Målgruppe for retningslinjen"). I første del av prosedyren skal kvalifisert helsepersonell bekrefte hjertestans, varsle og starte HLR (Norsk Resuscitasjonsråd, 2021, "Avansert HLR - voksne"). Deretter skal defibrillatoren kobles til og hjerterytmen skal analyseres. Prosedyren er bygd opp av en sløyfe på 3 minutter og starter med en rytmeanalyse. Resultatet av analysen deler sløyfen i to. Dersom rytmen er en ventrikkeltakykardi eller ventrikkelflimmer blir det gitt et støt til pasienten. Hvis pulsen fortsatt er fraværende ett minutt etter to mislykkede sjokk, blir adrenalin og amiodarone indikert. I første omgang gis 300 milligram (mg)

amiodarone, og ytterligere 150 mg kan gis i neste sløyfe ved manglende effekt. I hver sløyfe kan 1 mg adrenalin administreres. Dersom pasienten har asystole (ingen rytme) eller pulsløs elektrisk aktivitet (PEA) får pasienten verken sjokk eller amiodarone, men kan motta adrenalin innen ett minutt. Hvis rytmen endres underveis i resusciteringen skal prosedyren til den nyoppståtte rytmen følges. Dersom pasienten får ROSC avsluttes sløyfen og normalverdier skal tilstrebes (Norsk Resuscitasjonsråde, 2021, avsn. "Behandling ved oppnådd egensirkulasjon (ROSC)"). En HLR-sløyfe inneholder ikke medikamenter, og er derfor irrelevant i forskning på amiodarone, og dermed denne artikkelen.

Figur 1: AHLR-sløyfe



Nasjonal modifikasjon av ERC Algoritmer 2021

Figur 1: Plakat fra NRR med prosedyren for hjerrestans hos voksne. Copyright Norsk Resuscitasjonsråd (NRR).

Den farmakologiske virkningen til antiarytmiske legemidler

Antiarytmika er legemidler som kan benyttes ved behandling av arytmier (Johansen & Kase, 2020, s. 264). Legemiddelet virker på reseptorene i hjertet som slipper ioner inn og ut av hjertemuskelceller (Rang et al., 2016, s. 255-256). Eksempler på antiarytmiske legemidler som benyttes i ulike land ved behandling av hjertestans er amiodarone og lidokain (Huang et al., 2017, s. 292).

Amiodarone er et antiarytmika og benyttes i behandlingen av hjertestans med ventrikkelflimmer eller ventrikkeltakykardi i Norge. De farmakologiske effektene er ikke fullstendig avdekket, men det er bevist at legemiddelet har flere ulike effekter mot arytmier (Rang et al, 2016, s. 256). Hovedmekanismen er blokkering av reseptorer som fører til økt varighet av aksjonspotensial og forlenget refraktærperiode (Florek & Girzadas, 2022). Aksjonspotensial er kortvarige elektriske impulser i muskel- og nerveceller som viderefører signaler i kroppen (Sand et al., 2018, s. 80). Refraktærperioden er den perioden muskelceller hviler etter en kontraksjon og reagerer ikke på ny stimuli (Sand et al., 2018, s. 82). Økt varighet av aksjonspotensialet i hjertet og forlenget refraktærperiode vil føre til at den elektriske aktiviteten tar lenger tid og hjertet pumper tregere (Sand et al., 2018, s. 294-295). Amiodarone kan gi bivirkninger som bradykardi og hypotensjon fordi den blokkerer reseptorene adrenalin virker på (Florek & Girzadas, 2022). Adrenalin brukes ved alle typer hjertestans i Norge (Norsk Resuscitasjonsråd, 2021, avsn. "Adrenalin"). Legemidlet har som hensikt å skape en sammentrekning av blodårer (Takeda, 2019). Sammentrekningen vil gi en økning i blodtrykk og raskere hjerterytme (Takeda, 2019). Det kan derfor tenkes at amiodarone har en paradoksal effekt i forhold til adrenalin (Calkins, 1992, s. 347). Det er imidlertid lite forskning på kombinasjonen av medikamentene.

Metode

Litteraturstudie

Metode kan defineres som en fremgangsmåte for å fremskaffe og etterspørre kunnskap for å belyse problemstillingen (Dalland, 2020, s. 53). I denne oppgaven benyttes litteraturstudie som metode. En litteraturstudie bruker eksisterende data for å undersøke en problemstilling og det kan ikke gjennomføres egne undersøkelser (Dalland, 2020, s. 199). Vi ønsker tallfestede resultater og tar derfor utgangspunkt i artikler med kvantitativ forskning som baserer seg på målbare enheter (Dalland, 2020, s. 55). Kvantitativ forskning er blant annet randomiserte kontrollerte studier, kohortstudier (Thidemann, 2019, s. 71)

Søkeprosessen

Søkeprosessen beskriver hvordan søket etter relevant data er utført. Her gjennomgås systematiske og usystematiske søk. I det systematiske søket er det fokus på søkeord, inklusjons- og eksklusjonskriterier, samt PICO-skjema.

Usystematisk søk

Hensikten med det usystematiske søket var å undersøke om det var tilgjengelige forskningsartikler om temaet. Søket ble utført i både MedLine og Google Scholar. Usystematiske søk inneholder ikke kriterier som "OR" og "AND", men er bygd opp av enkle søkeord uten avgrensning. Det gjør at vi får mange treff ved et enkelt søk. Begrepene vi brukte var "amiodarone" og "cardiac arrest". Resultatet var ca. 10 000 artikler på MedLine og ca. 36 000 på Google Scholar. Ved å skimle gjennom titlene observerte vi at flere av artiklene ikke var aktuelle. Ettersom problemstillingen omhandler effekten av et tiltak så vi etter randomiserte kontrollerte studier og kohortstudier, men resultatene viste flest systematiske oversikter og meta-analyser. Det usystematiske søket bidro likevel til å konkretisere problemstillingen.

Systematisk søk

I forkant av det systematiske søket fant vi medisinske begreper og lagde et

PICO-skjema. Databasene bruker *Medical Subject Headlines (MeSH termer)* som er emneord tilknyttet aktuelle artikler (Helsebiblioteket, 2016). I en søkeprosess vil *MeSH termer* vise artikler som inneholder de aktuelle søkeordene. For å finne korrekte engelske *MeSH termer* brukte vi MeSH.uia.no som oppslagsverk (MeSH på norsk, 2022). Vi lagde et PICO skjema oppbygd av Patient (pasient/problem), Intervention (intervensjon), Comparison (sammenlikning) og Outcome (utfall). Vi benyttet funksjonen “AND” til å kombinere begrepene fra PICO-skjemaet. Det var kun behov for et synonym fra hver gruppe, derfor ble funksjonen “OR” benyttet innad i en kategorien. Begrepene som ble inkludert står i tabell 1.

Tabell 1: PICO skjema

Patient/problem	Intervention	(Comparison)	(Outcome)
“MeSH” Heart arrest Cardiac arrest “MeSH” Cardiopulmonary resuscitation CPR	“MeSH” Amiodarone Cordarone	(Placebo)	(Mortality) (Effect)
AND			
Prehospital Pre hospital Pre-hospital Paramedicine Paramedic “MeSH” Out-of-hospital			

Tabell 1: Tabellen inneholder søkeordene vi benyttet i det systematiske søket. Søkeordene merket med “MeSH” er medisinske, engelske begreper som benyttes i databasen MedLine. C og O er parentes fordi de opprinnelig var i PICO-skjemaet, men senere ble ekskludert fra søkeprosessen.

Databasene MedLine og Cinahl ble benyttet for systematiske søk. Vi ønsket å inkludere en pasientgruppe som har gjennomgått prehospital hjertestans og der intervensjonen var behandling med amiodarone. Opprinnelig var “placebo” tiltenkt som et MeSH term i søket, men P-og I-kriteriene ga allerede et begrenset utvalg artikler. I tillegg kunne dette ekskludere artikler som var aktuelle. For eksempel valgte vi ut noen artikler som sammenliknet amiodarone gitt på ulike tidspunkt i behandlingen. Vi valgte også å ikke bruke utfall som et inklusjonskriterie av de samme årsakene. Søkeprosessen er vist i tabell 2.

Tabell 2: søkeprosessen

PI(CO)	Søkeord (MeSH-termer)	Antall treff i Medline							
Patient/problem	“MeSH” Heart arrest	O R	15044	A N D	12447	A N D	79	A N D	44
	Cardiac arrest								
	“MeSH” Cardiopulmonary resuscitation	O R	35244	A N D	12447	A N D	79	A N D	44
	CPR								
	Prehospital, pre hospital, pre-hospital								
	Paramedicine, paramedic	O R	8036						
“MeSH” Out-of-hospital									
Intervention	“MeSH” Amiodarone	O	8036						
	Cordarone	R							
Eksklusjonskriterier	Artikler før 2012								

Tabell 2: Tabellen viser antall treff de ulike søkekombinasjonene inneholder. PICO skjemaet er ufullstendig ettersom vi valgte å ikke inkludere C og O i gjeldende søkeprosess.

Selv om vi ønsket å undersøke voksne med hjertestans, brukte vi ikke “over 18 år” som et kriterium. Søkeresultatet ga kun én artikkel som omhandlet hjertestans hos barn, og artikkelen kunne derfor ekskluderes manuelt. Alle artiklene var skrevet på engelsk og det var derfor ikke behov for å ekskludere med tanke på språk. Vi ønsket dagsaktuelle tekster og avgrenset publikasjonsår til 2012 og utover.

For best å besvare problemstillingen inkluderes randomiserte, kontrollerte studier og kohortstudier. Randomiserte kontrollerte studier er en studietype som omfatter tilfeldig utvalgte forsøks- og kontrollgrupper som i utgangspunktet skal ha så lik populasjon som mulig (Befring, 1998, s. 69). Ved randomiserte kontrollerte studier er forskning prospektiv og fordeler pasienter tilfeldig i ulike grupper (Hariton & Locascio, 2018, s. 1716). Et slikt system kan medføre mindre seleksjonsskjevhet i gruppefordelingen. Studien bør være dobbeltblindet for å forhindre seleksjonsskjevhet etter påvirkning fra behandler (Hariton & Locascio, 2018, s. 1716). Randomiserte kontrollerte studier har ofte strenge kriterier for deltakelse i studien, for eksempel initial hjerterytme ved analyse, pasientens alder og underliggende komorbiditet (Hjelmesæth, 2014). Kohortstudier, og spesifikt retrospektive kohortstudier, bruker allerede eksisterende data (Befring, 1998, s. 68). Studietypen gjør at forskeren kan følge den samme populasjonen over tid (Befring, 1998, s. 68). Ettersom behandlingen er gjort uavhengig av forskningen, kan gruppene ha seleksjonsskjevhet. Et unntak kan være data som er hentet fra registre som representerer en hel befolkning (Simpson, 2021, s. 2).

Det er en etisk utfordring når pasienter ikke klarer å samtykke til sin egen deltagelse i forskning, og der såkalt presumert samtykke fra pårørende ikke er mulig å innhente. Det er denne etiske utfordringen Rehn og Krüger bemerker seg i det de kaller det prehospitalt paradoks (2010, s. 369). Her forklarer de at det er lettere å implementere ny behandling i praksis enn det er å gjennomføre helsevitenskapelig forskning på samme område (Rehn & Krüger, 2010, s. 369). I randomiserte kontrollerte studier har de mulighet til å informere og innhente samtykke til forskningsdeltakelse fra pasienten eller deres nærmeste pårørende, under behandling eller i ettertid. Slike studier bør også forsøke å opprettholde dobbeltblindhet, som forhindrer at behandler kan påvirke resultatet til fordel eller ulempe for forskningen og pasient. Kohortstudier henter data fra registre som

anonymiserer pasienten (Simpson, 2021). Dersom noen har tilgang til et slikt register trenger de derfor ikke å innhente samtykke.

Søkeprosessen i MedLine resulterte i 44 resultater. For å ekskludere artikler uten relevans gikk vi gjennom tittel og abstrakt til hver artikkel. Metoden ekskluderte tekster som omhandlet pediatri, sammenlikning med andre antiarytmika eller administrasjonsmåter, og andre rytmeforstyrrelser. Flere av funnene var duplikater, altså flere versjoner av samme tekst, der vi ekskluderte de overflødige. I tillegg var mange artikler basert på andre forskningsartikler. Disse sekundærkildene brukte data fra flere av de inkluderte primærkildene, og tilførte derfor ikke ytterligere informasjon.

Etter ekskluderingsprosessen gjennsto syv tekster som vi leste i fulltekst. Deretter valgte vi bort to av syv sekundærkilder som vi leste i fulltekst, da de baserte seg på en eller flere av de fem andre forskningsartiklene. En annen ekskludert artikkel inneholdt ikke forskningsdata, men begrunnet kun hvorfor emnet burde forskes på videre. Selv om vi avgrenset søket til 10 år gamle artikler, gjennomgikk vi en randomisert kontrollert studie fra 1999. Vi fikk anbefalt studien fra NRR (T. Nordseth, personlig kommunikasjon, 9. desember 2022) og kilden gikk igjen i flere kildelister. Artikkelen var av god kvalitet og høy relevans, og ble derfor inkludert i oppgaven. I utgangspunktet ble det inkludert artikler om prehospital hjertestans og påfølgende behandling på stedet. En artikkel som omhandlet prehospital hjertestans der pasientene ble behandlet med amiodarone på sykehus, ble likevel inkludert da den ble ansett som relevant for prehospital virksomhet.

I utgangspunktet prøvde vi å inkludere begrepet “antiarytmika” som et MeSH term i søkeprosessen. Vi endte opp med å ekskludere dette fordi vi fikk irrelevante resultater. Vi har i tillegg gjort søk med ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer som inklusjonskriterier. Søket ga oss 80 resultater. Vi gjennomgikk titler og abstrakt på artiklene, men fant ikke flere aktuelle tekster enn i det først søket. Samme gjennomgang ble utført med begrepet EMS (Emergency Medical Services). Dette søket viste heller ikke ytterligere funn. I mesh.uia.no er “Out-of-hospital cardiac arrest” et MeSH term. Dersom det ble foretatt et søk med dette MeSH termet alene, og ikke “out-of-hospital” og “cardiac arrest” separat, var det ikke noen ytterligere

resultater.

Det ble også gjennomført et systematisk søk i Cinahl med de samme inklusjonskriteriene. I tillegg ble kriteriene “fulltekst” og “revidert” benyttet som forsikring om at artiklene var gjennomgått av fagpersonell. Søket på Cinahl ga ikke noen ytterligere aktuelle artikler.

Etter utvelgelsesprosessen gjensto fem artikler og det ble gjennomført en kvalitetssjekk for å kontrollere om artiklene var av god kvalitet. Vi benyttet en sjekklister “Kohortstudie” fra Helsebiblioteket og en sjekklister “Randomized Controlled Trials” fra JBI. Sjekklisterne er lagt med som vedlegg. Det var tvil om Lee et al. (2019, s. 4) skulle inkluderes på bakgrunn av at den inneholdt et begrenset antall deltakere. Studien har strenge inklusjonskriterier, for eksempel inkluderer studien kun pasienter med refraktær ventrikkelflimmer. Et lite antall deltakere gjør at forskningen er mer sårbar for feilkilder. På en annen side bruker artikkelen data fra et folkeregister, som gjør at de representerer hele befolkningen. Wissa et al. (2021, s. 1088) undersøker også sammenhengen mellom tidspunkt for administrasjon av amiodarone og effekten av medikamentet. De to uavhengige studiene har samme formål og resultat, som understøtter en samsvarende konklusjon. Vi vurderer artikkelen Lee et al. (2019) til middels kvalitet og resterende artikler til god kvalitet. I utvelgelsesprosessen har vi bevisst valgt forskningsartikler fra land som har høy rangering innenfor “Human Development Index” (HDI) (Human Development Reports, u.å). HDI rangerer land etter estimert levealder, kunnskap og levestandard (Human Development Reports, u.å). Tilsvarende HDI gjør at resultatene er demografisk overførbare til norsk populasjon. Se tabell 3 for litteratormatrise.

Tabell 3: Litteraturmatrise:

Nr	År	Forfatter	Hensikt	Metode	Utvalg	Resultat	Kvalitet	Etikk
1	1999	Kudenchuk, P.J., et al.	Sammenlikne amiodarone og placebo ved prehospital hjertestans med ventrikkelarytmi	Randomisert kontrollert studie	504 pasienter Over 18, ikke-traumatisk hjertestans, rVT eller VF	Amiodarone bedrer overlevelse til sykehus	Gjennom <i>JBIs</i> sjekkliste vurderes kvaliteten til å være god	Godkjent av Human Subjects Review Committee at the University of Washington
2	2016	Kudenchuk, P.J., et al.	Sammenlikne amiodarone, lidokain og placebo ved ventrikkelarytmi	Randomisert kontrollert studie	3026 pasienter Over 18, ikke-traumatisk hjertestans, rVT eller VF	Amiodarone gir høyere overlevelse til sykehusinnleggelse. Ingen signifikant endring i overlevelse til sykehusutskrivelse og nevrologisk utfall.	Gjennom <i>JBIs</i> sjekkliste vurderes kvaliteten til å være god	Godkjent av institusjonelle vurderingsnemder i deltakende miljøer.
3	2017	Huang, C.-H., et al.	Undersøker 1-års overlevelse med amiodarone, lidokain og placebo etter prehospital hjertestans med VT/VF	Nasjonal, retrospektiv, kohortstudie	27 463 pasienter Over 18, ikke-traumatisk hjertestans, rVT eller VF	Bedret 1-års overlevelse ved bruk av amiodarone og lidokain kontra placebo	Gjennom <i>Helsebibliotekets</i> sjekkliste vurderes kvaliteten til å være god	Godkjent av <i>National Taiwan University Hospital Research Ethics Committee</i> ANOVA og CCI

4	2019	Lee, D.K., et al.	Undersøker om tidlig administrering av amiodarone påvirker nevrologisk utfall ved refraktær VF	Retrospektiv, kohortstudie	134 pasienter Over 18, ikke-traumatisk hjertestans, VF	Tidlig administrering av amiodarone viste (≤ 20 min) bedre nevrologisk utfall ved utskrivning fra sykehus	Gjennom <i>Helsebibliotekets</i> sjekklister vurderes kvaliteten til å være middels. Forskingen inneholder imidlertid et lite antall deltakere	Godkjent av <i>Institutional Review Board of Seoul National University Bundang Hospital</i>
5	2021	Wissa, J., et al.	Studien undersøker det optimale tidsvinduet for administrering av amiodarone og hvordan dette påvirker overlevelse til sykehusinnleggelse, utskrivelse og 30-dager	Retrospektiv, kohortstudie	502 pasienter Over 18, ikke-traumatisk hjertestans, VF	Pasienter som fikk amiodarone før 23 minutt har bedre overlevelse til sykehusutskrivelse	<i>Helsebibliotekets</i> sjekklister vurderes kvaliteten til å være god.	Godkjent av <i>Monash University Human Research Ethics Committee</i>

Kontakter

Vi tok kontakt med NRR for å undersøke når amiodarone eller antiarytmika ble inkludert i AHLR-proseduren. Det var noe usikkerhet rundt akkurat når amiodarone ble innført i algoritmen i Norge, men det var inkludert i retningslinjene fra år 2002 (K. Lexow, personlig kommunikasjon, 9. desember 2022). I Europeiske retningslinjer var amiodarone med fra år 2000 (T. Nordseth, personlig kommunikasjon, 9. desember 2022). Før endringen skjedde var lidokain det anbefalte antiarytmiske legemiddelet (T. Nordseth, personlig kommunikasjon, 9. desember 2022).

Resultater

Innledning

I lys av problemstillingen presenteres følgende resultater fra artiklene: overlevelse til sykehus, overlevelse til sykehusutskrivelse, ett års overlevelse, nevrologisk utfall og tidsvinduet for optimal administrering av amiodarone. Resultatene i dette kapittelet er formidlet uten noe form for tolkning og vil senere drøftes i diskusjonen (Thidemann, 2019, s. 106).

Amiodarone bedrer overlevelsen til sykehus

I 1999 gjennomførte Kudenchuk et al. (s. 871) en randomisert kontrollert studie som omhandlet effekten til amiodarone ved ventrikkelarytmi. Studien inkluderte 504 personer der rundt halvparten mottok amiodarone og den andre halvparten fikk placebo (s. 873). Pasientene og deres pårørende ble informert om deltakelsen, og innsyn i pasientens sykehistorie ble innhentet etter samtykke. Kudenchuk et al. konkluderer med at overlevelsen til sykehus var høyere ved bruk av amiodarone kontra placebo (s. 875). I gruppen som fikk amiodarone overlevde 43,6 % (108/246) til sykehuset, mens det var 34,5 % (89/258) av placebogrupperen som gjorde det samme (s. 875). Studien definerte signifikansnivået til å være på 0,05 (s. 872), slik de andre inkluderte studiene også har benyttet. Resultatene ble regnet som signifikante da forholdet mellom amiodarone og placebo ved sykehusinnleggelse ble regnet til $p=0,03$ (s. 875).

I 2016 utførte Kudenchuk et al. en liknende randomisert, kontrollert studie, men inkluderte i tillegg lidokain som et legemiddel (s. 1711). Studiet ble gjennomført uten informert samtykke under behandling (s. 1712). I sammenheng med at forskningen foregår i et akuttmedisinsk felt var forskningen likevel i samsvar med myndighetskrav i Nord Amerika, samt i Norge (Helseforskningsloven, 2019, § 19). Både Kudenchuk et al. fra 1999 (s. 871) og 2016 (s. 1711) var dobbeltblindede studier. Kudenchuk et al. (2016, s. 1711) inneholdt flere pasienter enn Kudenchuk et al. (1999, s. 872), og undersøkte flere variabler i en lenger periode. Studien Kudenchuk et. al (2016,

s. 1714) deler 3026 pasienter inn i tre grupper ut ifra hvem som mottok amiodarone, lidokain eller placebo. Det var en større prosentandel fra gruppen som mottok amiodarone som overlevde til sykehus (s. 1718). Det var 45,7 % (445/974) av pasientene som mottok amiodarone som overlevde til sykehuset, og henholdsvis 39,7 % (420/1059) fra placebogruppen (s. 1718). Studien beregnet en p-verdi på 0,01 (s. 1718). Studien kartlegger også behandlingen på sykehuset. Blant annet var det flere fra gruppen som mottok amiodarone som fikk behandling for å øke blodtrykket, enn fra gruppen som mottok placebo (s. 1717). Derimot mottok flere fra placebogruppen amiodarone eller lidokain (s. 1717).

Amiodarone har minimal virkning på langtidsoverlevelse

Kudenchuk et al. (2016) undersøkte også pasientenes overlevelse ved utskrivelse fra sykehuset. Fra forsøksgruppen som mottok amiodarone var det 24,4 % (237/970) som overlevde til utskrivelse fra sykehus, i kontrollgruppen var det henholdsvis 21,0 % (222/1056) (s. 1716). Det tilsvarte en p-verdi på 0,08 (s. 1718). Studien konkluderer selv med at forskjellen mellom forsøks- og kontrollgruppen ikke var signifikant (Kudenchuk et al., 2016, s. 1711). Kudenchuk et al. (1999, s. 871) har ikke informasjon om sykehusutskrivelse.

I studien til Huang et. al (2017) er det hentet ut medisinske journaler fra Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD), en database som innehar medisinske journaler (s. 293). Det inkluderes 27 463 pasienter fra befolkningen i Taiwan i studien (s. 293). Formålet med å hente ut dataene var å danne en analyse på ett års overlevelse etter dokumentert hjertestans (Huang et al., 2017, s. 292). Studien sammenligner overlevelsen i de fire ulike gruppene der det ble brukt enten amiodarone, lidokain, begge eller ingen medikamenter. Dersom pasientene mottok medikamenter ble de administrert i akuttmottaket (s.293). Resultatet viser at amiodarone gir bedre overlevelse inn til intensivavdelingen på sykehuset (s. 293). Intensivavdelingen er en sengepost på sykehus som behandler kritisk syke og skadde pasienter, som har behov for kontinuerlig overvåkning og oppfølging (Intensivavdelingen, Hamar, u.å). Av pasientene som fikk amiodarone overlevde 27,7 % (1755/6459) til intensivavdelingen, mens av pasientene som ikke mottok noe

antiarytmisk medikament overlevde 15,7 % (2855/18440) (s. 295). Studien inkluderte i tillegg tall på overlevelse ved sykehusutskrivelse. Det var 9,5 % (616/6459) av pasientene som overlevde til sykehusutskrivelse dersom de fikk amiodarone (s. 295). Hvis pasientgruppen ikke mottok noe antiarytmisk medikament var overlevelsen ved sykehusutskrivelse på 3,3 % (611/18440) (s. 295).

Huang et al. (2017) har som primærfokus å undersøke ett års overlevelse etter prehospital hjertestans. Gruppen som fikk administrert amiodarone hadde en ett års overlevelsesrate på 8,3 % (534/6459) (s. 295). Hos pasientgruppen som ikke mottok noe medikamenter var ett års overlevelse på 3,3 % (602/18440) (Huang et al., 2017, s. 295). I studien ble p-verdien regnet ut til å være $<0,0001$ for de tre målte utfallene, derav overlevelse til intensivavdelingen, overlevelse til utskrivelse fra sykehus og ett års overlevelse (s. 295)

Amiodarone har bedre effekt om det blir gitt tidligere

To av studiene inkludert i oppgaven hevder at tiden til administrasjon av amiodarone påvirker legemiddelets effekt ved ventrikkelarytmi. I Wissa et al. (2021) og Lee et al. (2019) mottok alle pasientene amiodarone. Amiodarones effekt ble målt i overlevelse til sykehusinnleggelse og utskrivelse, eller i nevrologisk funksjon ut ifra tidspunktet medikamentet ble administrert. Begge studiene benyttet seg av Utsteins variabler (Wissa et al., 2021, s. 1090; Lee et al., 2019, s. 2). Utsteins variabler er et sett med kjernevariabler og valgfrie variabler som registreres dersom en pasient får uventet hjertestans utenfor sykehus (Perkins et al., 2015, avsn. "OCHA Utstein Definitions"). Kjernevariablene i Utsteinmalen består av pasientdata, tidspunkter, pasientens funksjonsgrad ved utskrivelse fra sykehuset, behandlingsinformasjon og utfallet av behandlingen (Perkins et al., 2015, avsn. "OCHA Utstein Definitions").

Wissa et al. (2021) beskriver et optimalt tidsintervall for administrasjon av amiodarone på under 23 minutter. Av 502 pasienter som var inkludert i studien var det 47 % (235/502) av pasientene som mottok amiodarone innen dette optimale tidsvinduet. Studien tar for seg tre endepunkter: overlevelse til sykehusinnleggelse, utskrivelse fra sykehus og 30-dagers overlevelse. I Wissa et al. ble overlevelse til

sykehusinnleggelse definert som ROSC ved ankomst (s. 1090). Av pasientene som mottok amiodarone innen 23 minutter, var det 38,3 % (90/235) som hadde ROSC frem til sykehus, i motsetning til 20,6 % (55/267) hos pasientene som mottok amiodarone etter 23 minutter (s. 1091). Overlevelse ved utskrivelse fra sykehus og 30 dagers overlevelse var henholdsvis 25,5 % (60/235) og 25,1 % (59/235) i gruppen som fikk amiodarone innen 23 minutter (s. 1091). Dersom pasienten fikk amiodarone etter 23 minutter var overlevelsen på 9,7 % (26/267) i de samme kategoriene (s. 1091). Utrykningstiden til ambulansen var kortere i gruppen som mottok amiodarone før 23 minutter (s. 1092). P-verdien ble beregnet til å være $<0,001$ i både overlevelse til sykehusinnleggelse, sykehusutskrivelse og 30 dager etter hendelsen. Av pasientene som overlevde til sykehus var det en større andel pasienter med bevitnet hjertestans eller som mottok HLR av publikum (s. 1089). I tillegg var utrykningstiden gjennomsnittlig kortere hos pasientene som overlevde til sykehus (s. 1089).

Nevrologisk status kan påvirkes av amiodarone

Nevrologisk utfall kan brukes som et resultat på skadeomfanget hjertestansen har påført. Det nevrologiske utfallet ble inkludert i to av artiklene. I studien til Lee et al. (2019, s. 1) var det primære endepunktet pasientens nevrologiske status ved utskrivelse fra sykehus. Av 11 210 pasienter med prehospitalet hjertestans i løpet av studieperioden, var det 134 som hadde refraktær ventrikkelflimmer (Lee et al., 2019, s. 4). Disse pasientene er delt inn i to grupper: de som fikk amiodarone innen 20 minutter (49 pasienter) og de som fikk amiodarone etter 20 minutter (85 pasienter) (Lee et al., 2019, s. 3). Nevrologisk status er målt ved bruk av *cerebral performance category* (CPC), som er et skåringsverktøy med poeng fra 1-5 (Lee et al., 2019, s. 3). Studien definerer en skår på 1-2 som et dårlig utfall og en skår fra 3-5 som et godt utfall (Lee et al., 2019, s. 3). Det var 22,4 % (11/49) av pasientene som mottok amiodarone innen 20 minutter som oppnådde god nevrologisk status (s. 6). I gruppen som mottok amiodarone etter 20 minutter hadde 4,7 % (4/85) god nevrologisk status ved utskrivelse (s. 6). Det var ifølge Lee et al. (2019) signifikant forskjell mellom disse to gruppene (s. 3). I alle kategoriene var p-verdien $<0,05$ (s. 6). Til sammen var det totalt 24 pasienter som overlevde til utskrivelse fra sykehus, av disse var det 15

personer som hadde god neurologisk status (s. 4). I gruppen med god CPC var det gjennomført HLR av publikum og hjertestansen var bevitnet (s. 5). I tillegg var det mer komorbiditet i gruppen som fikk dårlig CPC. Sannsynligheten for god CPC ved utskrivelse sank hvis tiden fra varsling til amiodarone av administrasjon økte (s. 3).

Kudenchuk et al. (2016) brukte neurologisk funksjon som sekundært utfall og evaluerte pasienten ved sykehusutskrivelse (Kudenchuk et al., 2016, s. 1713). Ved hjelp av skåringsverktøyet *modified Rankin scale (mRS)* rangerte de pasienter fra 0-6, der 0-3 tilsvarte et gunstig neurologisk utfall (s. 1713). I gruppen som fikk amiodarone var det 18,8 % (182/967) som hadde et gunstig neurologisk utfall (s. 1718). De fleste pasientene i studien fikk amiodarone innenfor det optimale tidsvinduet til Lee et al. (2019, s. 1) på 20 minutter (s. 1717). Av pasientene som fikk placebo var prosentandelen med et gunstig neurologisk utfall på 16,6 % (175/1055) (s. 1718). I denne gruppen ble det beregnet en p-verdi på 0,19 (s. 1719), som vil tilsi en ikke-signifikant forskjell mellom gruppene (s. 1719). Studien påpeker selv at forskningen viste lignende resultater i de to gruppene (s. 1719).

Diskusjon

Innledning

I diskusjonskapitlet drøftes resultatene fra de ulike artiklene med bakgrunn i problemstillingen: *Hvordan påvirker amiodarone overlevelse ved prehospital hjertestans på kort og lang sikt?* Resultatenes relevans for ambulansetjeneste i Norge, etikk og kritikk av egen metode blir også diskutert i dette kapitlet. Det etiske perspektivet gir retningslinjer om forskningen er forsvarlig å utføre eller ikke. I tillegg ønsker vi å diskutere feilkilder for å gjøre en kritisk refleksjon. Deretter diskuteres det om amiodarone bør inkluderes i fremtidens prosedyrer i henhold til vår problemstilling.

Korttidsvirkning

De inkluderte studiene har ulike endepunkter for å undersøke effekten av amiodarone. Vi har valgt å omtale overlevelse til sykehus som en korttidsvirkning av medikamentet. Det kan være vanskelig å få et totalbilde av effekten til amiodarone ettersom ulike definisjoner kan oppfattes vage og er dermed lettere å manipulere. For eksempel undersøker Kudenchuk et al. (2016) og Kudenchuk et al. (1999) overlevelse til sykehuset. Derimot er ikke overlevelse til sykehus definert. Det skaper en usikkerhet rundt om pasienter som overlever til sykehus har en stabil hjerterytme eller kun har følbart puls. Et annet alternativ er at pasienten regnes som overlevende dersom de ennå ikke er erklært døde. Når artiklenes resultat sammenliknes med hverandre kan sammenligningen gjøres på feil grunnlag.

Kudenchuk et al. (1999, s. 871) undersøkte effekten av amiodarone mot effekten av placebo ved ventrikkelarytmi. Resultatene viste at pasientene som mottok amiodarone hadde bedre overlevelsen til sykehus (s. 871). Studien er den første randomiserte kontrollerte studien som undersøkte amiodarones effekt ved prehospital hjertestans (s. 871). Ettersom amiodarone ble inkludert i AHLR-sløyfen i år 2000 kan forskningsartikkelen hatt en betydelig innvirkning på forandringen av

prosedyren. Kudenchuk et al. hadde ikke kapasitet til å undersøke langtidsvirkningene av amiodarone, og derfor gir resultatene kun oversikt over korttidsvirkninger (s. 872). Det kan derfor argumenteres for at endringen som ble gjort i AHLR-prosedyren ikke var kunnskapsbasert for prehospital bruk. Likevel var ikke endringen i AHLR-sløyfen spesifikk for prehospital virksomhet, men omhandlet også inhospital hjertestans. Denne bacheloroppgaven har ikke hatt inhospital hjertestans i fokus, og har derfor ikke analysert forskningsartikler om amiodarones virkning ved hjertestans på sykehus. Det kan derfor knyttes usikkerhet til amiodarones effekt inhospitalt kontra prehospitalt. På sykehuset er det tilgang på flere ressurser innenfor et kortere tidsvindu, og derfor kan effekten av amiodarone være mindre i en prehospital situasjon (Lee et al., 2019; Wissa et al., 2021).

Dersom pasienten overlever til sykehus har pasienten en større mulighet for avansert behandling og oppfølging (Solberg, 2021). I Kudenchuk et al. (2016, s. 1718) overlevde omtrent 50 % (237/445 med amiodarone, 222/420 med placebo) av pasientene som ble innlagt, også til utskrivelse fra sykehus. Tallene var uavhengig av hvilket medikament pasientene hadde mottatt i forkant. I gruppen som mottok amiodarone var det flere som overlevde til sykehuset, og derav flere som overlevde til utskrivelse. I Kudenchuk et al. får pasientene behandling etter lokal prosedyre på sykehuset (s. 1720). Det gjør at det blir gitt lidokain og amiodarone inhospitalt uten informasjon om hvilket medikament pasienten hadde fått prehospitalt. Flere pasienter fra placebogruppen mottok amiodarone eller lidokain på sykehuset, sammenliknet med gruppen som fikk amiodarone prehospitalt (s. 1717). Dersom pasienten fra placebogruppen mottok amiodarone var resultatet påvirket av flere faktorer enn kun placeboeffekten. Administreringen kan for eksempel ha gitt en bedring i tilstanden til pasienten. Det kan gjøre det vanskeligere å påvise den isolerte virkningen fra prehospital administrering av amiodarone sammenliknet med placeboeffekt. Korttidsvirkninger kan derfor være det eneste målbare endepunktet uten påvirkning fra sykehusets behandling. I tillegg er overlevelse til sykehus det mest synlige resultatet for ambulanspersonell fordi ambulanspersonellet ofte ikke er deltakende i resterende behandling og oppfølging. Samtidig har Wissa et al. (2021) og Lee et al. (2019) forsket på sammenhengen mellom tiden amiodarone administreres og effekten den gir. Dersom amiodarone først ble administrert på sykehuset kan den gi

mindre effekt. Det kan derfor være en forskjell i overlevelse mellom gruppene som mottok amiodarone og placebo uavhengig av sykehusbehandlingen. Dessuten vil korttidsvirkninger ikke gi et helhetlig inntrykk av konsekvensene av en hjertestans.

Langtidsvirkning

For å undersøke problemstillingen har vi valgt å kategorisere langtidsvirkninger som overlevelse ved utskrivelse, 30 dager og ett år. Huang et al. fra 2017 er en stor, retrospektiv undersøkelse som inkluderer utskrivelse fra sykehuset. Studien viser til en overlevelse ved sykehusutskrivelse på 9,5 % (616/6459) ved amiodarone, og overlevelse på 3,3 % (602/18440) dersom ingen medikamenter ble gitt (s. 293). Prosentandelen overlevende er tre ganger så stor dersom pasienten har fått amiodarone sammenliknet med pasienter som ikke mottok medikamenter. Ettersom prosentandelen som overlevde i denne forskningsartikkelen er lav, kan sammenlikning gi en falsk fremstilling. Selv om overlevelsesprosenten til placebogruppen kun tilsvarer en tredjedel av gruppen som mottok amiodarone, er det kun 6 % forskjell mellom gruppene. Det gjør at resultatet kan manipuleres til fordel for ønsket gruppe.

Huang et al. (2017) skiller seg fra de andre artiklene fordi andelen overlevende var mye lavere. Overlevelsen var under 10 % i både gruppen som mottok amiodarone og gruppen som ikke mottok noen antiarytmiske legemidler (s. 295). Til sammenlikning viste Kudenchuk et al. (2016, s. 1716) en overlevelse på 24,4 % (237/970) dersom pasienten fikk amiodarone og 21,0 % (222/1056) hvis pasienten mottok placebo. Selv om begge forskningsartiklene undersøkte refraktær ventrikkeltakykardi og flimmer, var det stor forskjell i andelen overlevende i de to artiklene. En årsak kan være at landene har forskjellige demografiske forhold og kan derfor ikke direkte sammenliknes. Selv om resultatet ikke er direkte overførbart kan likevel funnene i artiklene anses som relevante. En annen årsak kan være at helsevesenet har ulik oppbygning. For eksempel har ikke ambulanspersonell tillatelse til å gi amiodarone prehospitalt i Taiwan (Huang et al, 2017, s. 293). Det kan ha medført en senere administrasjon av amiodarone og kan derfor innvirket på overlevelsen. I tillegg er det manglende informasjon om hvorfor noen pasienter mottok antiarytmika og andre ikke

fikk noe medikamenter. Forskerne poengterte at en større andel av pasientene på universitetssykehus fikk medikamenter og at det kan ha utgjort en signifikant forskjell på andelen som overlevde til intensivavdelingen og til sykehusutskrivelse (s. 295). Resultatene som omhandlet disse punktene bør derfor anses som upålitelige.

Ifølge Huang et al. (2017) har pasienter som mottok amiodarone ved hjertestans høyere overlevelse etter ett år. Forskningen er en retrospektiv studie som inkluderer 27 463 pasienter fra hele Taiwan. I motsetning til en mindre populasjon som i Lee et al (2019), vil en stor populasjon gjøre forskningsresultatet til Huang et al. (2017) mindre sårbar for feilkilder. Likevel er det en skjevfordeling av antall pasienter, urbaniseringsgrad og komorbiditet mellom gruppene som mottok amiodarone eller ingen medikamenter. Det er flere pasienter fra tettbebygde områder, høyere alder og komorbiditet i gruppen som ikke mottok antiarytmika. Det kan ha medført høyere dødelighet uten å gjenspeile effekten av amiodarone. En årsak til seleksjonsskjevheten kan være at behandlende helsepersonell var uvitende om at behandlingen senere skulle inkluderes i en studie. På bakgrunn av dette er studien heller ikke dobbeltblindet ettersom helsepersonellet hadde informasjon om hvilken behandling pasienten mottok. Det kan ha medført forskjellsbehandling i de ulike gruppene og ulik medisinsk behandling i samsvar med lokal prosedyre (Skovlund, 2021, s. 2). I tillegg har ikke forskningen en kontrollgruppe ettersom det ikke ble gitt noe placebo. Det gjør at vi ikke kan utelukke at forskjellene kan komme av placeboeffekten. Likevel er det usikkert hvor stor effekt placebo hadde gitt ettersom pasienten er bevisstløs. På den andre siden kan placeboeffekten ha en innvirkning på behandlerne.

Ettersom Huang et al. (2017) følger pasienter i over ett år kan det være flere andre innvirkende faktorer som påvirker forskningsresultatet. Komorbiditet er gjort rede for i forskningsartikkelen, det er derimot ikke presisert når informasjonen er innhentet. Dersom informasjonen er innhentet ved gjennomgått hjertestans kan pasienten i ettertid rammes av andre sykdommer. Selv om sykdommen er uten tilknytning til hjertestansen vil det kunne innvirke på resultatet. Uavhengig av når informasjonen er innhentet er det ikke representativt for en periode på ett år og resultatet kan bli upresist. På den andre siden kan lang oppfølging av en pasient vise et helhetlig bilde

av sykdomsforløpet. Komorbiditeten kan illustrere ettervirkningene av gjennomgått hjertestans og dermed vise langsiktig effekt av de ulike medikamentene dersom informasjonen er innhentet i ettertid.

Tidsvindu og neurologisk status

Ifølge studiene Lee et al. (2019) og Wissa et al. (2021) vil tidligere administrering av amiodarone gi bedre effekt. Wissa et al. (2021, s. 1091) konstaterte at administrasjon av amiodarone før 23 minutter medførte høyere sannsynlighet for ROSC ved ankomst til sykehus, overlevelse ved utskrivelse og overlevelse etter 30 dager. Videre hevder Lee et al. (2019) at tidsvinduet for å få godt neurologisk utfall ved utskrivelse, er under 20 minutter. Et neurologisk utfall kan gi en indikasjon på livskvalitet ved overlevelse. De to forskningsartiklene har kommet fram til et optimalt tidsvindu med differanse på 3 minutter for administrering av amiodarone. Det styrker funnet i artiklene at de to uavhengige forskningsartiklene har kommet fram til det samme. Begge forskningsartiklene har kun sett på ventrikkelflimmer. Det kan derfor knyttes usikkerhet til om resultatene kan relateres til ventrikkeltakykardi.

Av de som overlever eller som har et godt neurologisk utfall har hjertestansen vært bevitnet eller HLR påbegynt av publikum. Dette er dokumentert i både Wissa et al. (2021, s. 1089) og Lee et al. (2019, s. 5). Næss et al. viser at sannsynligheten for å overleve hjertestans reduseres med 10-15 % for hvert minutt uten oppstart av HLR (2011, s. 341). Etter 10 minutter havner hjertet i en metabolsk fase som gir celledød og det er derfor vanskeligere å gjenopplive (Weisfeldt & Becker, 2002, s. 3036). Dersom amiodarone skal ha effekt ved hjertestans er derfor oppstart av HLR og tidlig varsling viktig. Forskningsresultater kan bli farget av disse faktorene.

I Wissa et al. (2021, s. 1092) er utrykningstiden til ambulansen kortere i gruppen som mottok amiodarone før 23 minutter. Det gjør at helsepersonell får igangsatt livsviktige tiltak tidligere og derfor kan bedre overlevelsen uten at amiodarone virker inn. Studien viser også at administrering av amiodarone innen en gitt tidsperiode kan bedre effekten av medikamentet. Studien legger vekt på at kort utrykningstid er et viktig moment i behandlingen av hjertestans, og at reduksjon av utrykningstid bør

prioriteres. Ifølge Wissa et al. (2021, s. 1092) er det en gjennomsnittlig utrykningstid på 8 minutter i Queensland, Australia. Derav blir det oppnåelig å kunne gi amiodarone innenfor det Wissa et al. beskriver som det optimale tidsvinduet på 23 minutter (s. 1088). Norge har til sammenligning en nasjonal gjennomsnittlig utrykningstid på 21 minutter (Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre, 2021). Det blir derfor vanskelig å holde seg innenfor det optimale tidsvinduet som beskrevet av Wissa et al. (2021, s. 1088).

Både Lee et al. (2019) og Kudenchuk et al. (2016) undersøker nevrologisk funksjon ved utskrivelse. Ifølge Lee et al. (2019, s. 7) gir tidlig administrering av amiodarone bedre nevrologisk status. Derimot var det i Kudenchuk et al. (2016, s.1719) liten forskjell i nevrologisk utfall mellom gruppene som mottok amiodarone og placebo. Derfor er resultatet i artiklene motsigende. De to forskningsartiklene bruker to forskjellige verktøy for å måle det nevrologiske utfallet. CPC som benyttes i Lee et al. (2019, s. 2) er standard måleverktøyet for måling av nevrologisk status etter gjennomgått hjertestans (Rittenberger et al., 2011, s. 2). Skåringsverktøyet undersøker de mentale funksjonene til pasienten ved utskrivelse fra sykehus (Rittenberger et al., 2011, s. 5). Kudenchuk et al. (2016, s. 1713) vurderer nevrologisk funksjon ved hjelp av mRS. Verktøyet mRS kartlegger pasientens kroppsfunksjoner og evne til å ta vare på seg selv, og er hovedsakelig utviklet for å undersøke pasienter som har gjennomgått hjerneslag, ikke hjertestans (Rittenberger et al., 2011, s. 2). Da det er benyttet ulike skåringsverktøy kan sammenlikning skje på feil grunnlag. Forskningsartiklene undersøker dermed forskjellige cerebrale funksjoner, som kan være årsaken til at resultatene ikke samsvarer. Samtidig inkluderer Lee et al. (2019, s. 3) kun 134 pasienter. Tallene som blir presentert i forskningen kan variere på grunn av enkeltpersoner og derfor gi unøyaktige resultater. Det er for eksempel kun 15 personer som fikk godt nevrologisk utfall etter å ha gjennomgått hjertestans prehospitalt. Tilfeldigheter kan skape store prosentvise variasjoner fordi en person til og fra de ulike gruppene gir store utslag. Dette kan være en årsak til at resultatene fra Lee et al. (2019) og Kudenchuk et al. (2016) er motstridene. Likevel kan forskningen støttes opp av at forskningen til Wissa et al. (2021, s. 1088) konkluderer med et liknende tidsvindu for bedre effekt av amiodarone.

Feilkilder

Ingen av de inkluderte artiklene er fra Norge og det begrenser relevansen for norsk prehospital klinikk. Det kan gjøre at resultatene er påvirket av andre demografiske og medisinske forhold enn i Norge. Som nevnt tidligere gir for eksempel ikke Taiwan amiodarone prehospitalt (Huang et al., 2017, s. 293). I Australia har de derimot to nivåer av ambulanspersonell, der kun én har lov til å gi amiodarone (Wissa et al., 2021, s. 1089). Dette er et liknende system som i Norge og gjør at den australske studien er mer overførbart til norske forhold (Ambulanseavdelingen, u.å). Det er også enkelte variasjoner i AHLR-sløyfen som kan gi en påvirkning på resultatene. For eksempel gis amiodarone etter tre mislykkede støt i Lee et al. (2019, s. 2) og etter ett mislykket støt i Kudenchuk et al. (2016, s. 1713). Begge fraviker fra prosedyren i Norge der amiodarone skal gis etter to støt (Norsk Resuscitasjonsråd, 2021, avsn. "amiodarone"). Forskningsartiklene Wissa et al. (2021) og Lee et al. (2019) hevder at forsinket administrering fører til redusert effekt av amiodarone. De ulike tidspunktene for administrering kan derfor ha en innvirkning på resultatene. På en annen side er alle de inkluderte artiklene fra land med høy HDI (Human Development Reports, u.å). Norge har også høy rangering i HDI og likhetstrekk i landene gjøre resultatene mer demografisk overførbare (Human Development Reports, u.å). Studiene til Wissa et al. (2021) og Lee et al. (2019) bruker i tillegg Utsteins variabler, slik vi også bruker i Norge. Det gjør at disse studiene er enklere å relatere til norsk statistikk.

I de inkluderte artiklene i oppgaven er det brukt amiodarone med to forskjellige oppløsningsmidler. Kudenchuk et al. (1999, s. 877) hevder at det ene oppløsningsmiddelet (polysorbat 80) kan gi bivirkninger som hypotensjon. Bruken av polysorbat 80 kan gi ytterligere forverring av bivirkningene bradykardi og hypotensjon fra virkestoffet amiodarone (Hameln, 2021). Til tross for at studien hevder det at oppløsningsmiddelet kan gi ytterligere bivirkninger, bruker de likevel polysorbat 80 (s. 877). Bruken av forskjellige oppløsningsmidler kan være en kilde til ulike resultater i artiklene. Kudenchuk et al. (2016, s. 1713) nevner derimot at denne effekten mest sannsynlig ikke er klinisk signifikant for mennesker. Likevel benytter forskningsartikkelen seg av et annet fortynningsmiddel for å forhindre bivirkningene (s. 1713). I Norge benyttes polysorbat 80 som oppløsningsmiddel (Hameln, 2021). Forskningsartikler som har brukt et annet oppløsningsmiddel kan derfor være mindre

overførbare til Norge.

Fremtidens prosedyre

Ettersom overlevelsen ved hjertestans er lav, har resultatene som henvises til i studiene små prosentvise forskjeller. For eksempel er det 3,4 % forskjell i overlevelse ved sykehusutskrivelse mellom forsøksgruppen og placebogruppen i Kudenchuk et al. (2016, s. 1716). Ettersom det kun er 21,0 % (222/1056) og 24,4 % (237/970) prosent som overlever i de ulike gruppene, kan forskjellen se ubetydelig ut da omtrent 3/4 av pasientene omkommer. Derimot kan små prosentvise forskjeller utgjøre større forskjeller i det store bildet fordi det vil redde mange liv i løpet av en lenger tidsperiode. Dette poengterer Kudenchuk et al. selv i artikkelen fra 2016 (s. 1721). De argumenterer med at en 3 % forskjell innebærer 1800 personer i Nord-Amerika som overlever hjertestans hvert år (s. 1721). Derfor kan et resultat med lite statistisk forskjell potensielt redde flere tusen liv i klinisk praksis. I Norge er det omtrent 3000 personer som får hjertestans hvert år (Helsenorge, 2020). Administreringen av amiodarone kan i Norge derfor redde ytterligere 100 liv i året. Likevel er det lite sannsynlig at administreringen utgjør noe forskjell for enkeltindivider, men kan utgjøre en stor forskjell på populasjonsnivå.

Artikkelen hevder selv at forskjellen ikke er signifikant da p-verdien er 0,19 (Kudenchuk et al., 2016, s. 1719). Dette er en verdi over signifikansnivået på 0,05 og kan derfor tilsvare et upresist resultat. Det gjør at forskningsartikkelen ikke kan forkaste nullhypotesen om at amiodarone og placebo gir tilsvarende effekt.

Ettersom adrenalin har motsatt virkning på flere av reseptorene amiodarone binder seg til (Aguettant, 2021; Sanofi-aventis, 2022), kan medikamentene potensielt ha dårligere effekt dersom de benyttes i kombinasjon. Likevel blir medikamentene gitt på samme tidspunkt i AHLR-sløyfen (Norsk Resuscitasjonsråd, 2021, avsn. "Avansert HLR - voksne"). Etter vår erfaring er det ingen tilgjengelige forskningsartikler om kombinasjonen av adrenalin og amiodarone. Det gjør at spørsmålet angående kombinasjonen av medikamentene under hjertestans er ubesvart. I studiene Wissa et al. (2021, s.1092) og Huang et al. (2017, s. 297) blir adrenalin gitt før amiodarone

under den prehospitala hjertestansen. Det kan ha en innvirkning på resultatet da amiodarones effekt kan undertrykkes av adrenalinen.

Etikk

Det er en etisk utfordring å gjennomføre forskning på livløse pasienter som befinner seg i en akuttsituasjon. Rehn og Krüger beskriver en slik problemstilling i deres artikkel om det «prehospitale paradoks» (2010, s. 369). De stadfester at forskning i en slik situasjon skal gjennomføres ved å ivareta forskningsdeltakernes menneskerettigheter og menneskeverd. Rehn og Krüger beskriver også at “deltakernes velferd og integritet skal gå foran vitenskapens og samfunnet interesser” (2010, s. 369). Likevel har alle pasienter som får behandling fra helsepersonell krav på forsvarlig behandling (Helsepersonelloven, 2001, § 4). For å vite hva den optimale behandlingen er, kreves det forskning. Samtidig har forskning innenfor prehospital og akuttmedisinsk virksomhet høye krav. Ifølge helseforskningsloven § 19 kan forskning kun gjennomføres dersom det er ubetydelig risiko for pasienten, det ikke er grunn til å tro at en eventuelt samtykkekompetent pasient vil motsette seg dette, forskningen er kun gjennomførbar i en klinisk nødsituasjon og forskningens resultater utvilsomt er fordelaktig (2008). Videre står det at vedkommende eller nærmeste pårørende skal informeres snarest mulig om forskningen.

Kudenchuk et al. (1999, s. 872) har innhentet samtykke i ettertid av gjennomgått hjertestans. Samtykke er innhentet fra pasienten eller de etterlatte. Det er ikke mulig å innhente samtykke under situasjonen da pasienten er bevisstløs. Pårørende er ofte affektert av hendelsen og det kan anses som uetisk å gi et valg uten tilstrekkelig informasjonsforståelse. Det kan derfor være mer etisk korrekt å innhente samtykke i etterkant av hendelsen. Likevel vil dette føre til at pasienten og pårørende ikke kan samtykke til et annet medikament enn prosedyren tilsier, ettersom pasienten allerede har mottatt amiodarone, lidokain eller placebo. Samtykke i denne sammenhengen betyr at pasienten inkluderes i forskningsartikkelen.

På en annen side innhenter ikke Kudenchuk et al. (2016, s. 1712) noe samtykke. Studien følger likevel retningslinjer fra de lokale helsemyndighetene (s. 1712). På samme måte som helseforskningsloven i Norge, har disse retningslinjene som formål å fremme god og etisk helsefaglig forskning (Helseforskningsloven, 2008, § 1). I Norge kan forskningen kun utføres i en klinisk nødsituasjon og er derfor forenlig med helseforskningsloven § 19 (2008). Kohortstudier endrer ikke prosedyrene og det foreligger derfor ikke noe etisk problemstilling med tanke på samtykke.

I Helseforskningsloven er det inkorporert internasjonale bestemmelser som Norge er bundet av (Sønderland, 2009). Det foreligger krav om forhåndsgodkjenning fra regionale komiteer for medisinsk og helsefagelig forskningsetik (heretter REK) (2014). I de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene Kudenchuk et al. fra 1999 (s. 872) og 2016 (s. 1712) er det liknende metoder som benyttes for godkjenning. Kudenchuk et al. (1999, s. 872) har godkjennelse fra Human Subject Review Committee, som tilsvarer norske REK. I tillegg har Kudenchuk et al. 1999 (s. 872) og 2016 (s. 1712) godkjennelse fra Food and Drug Administration (FDA). FDA er en helseetat innenfor helse- og sosialdepartementet i USA (U.S Food & Drug Administration, 2019). En godkjenning fra denne myndigheten gir høy troverdighet innenfor forskningsetikk.

Selv om studiene har fått godkjenning fra etiske komiteer kan forskning i en situasjon der det står om liv og død være uetisk. For helsepersonell er det uetisk å ikke yte all helsehjelp en kan for å redde et liv (Helsepersonelloven, 2001, § 4). Pasienten kan oppleve store konsekvenser av forskningen og har ikke et selvstendig valg i situasjonen ettersom vedkommende ikke kan samtykke. Forskningsbaserte resultater er nødvendig for å tilstrebe kvalitet i førstehjelp, og sikre at tiltakene er hensiktsmessige. Amiodarone er for eksempel et tiltak som krever både tid og ressurser. Derfor kan det betegnes som hensiktsmessig å undersøke den spesifikke effekten ved hjertestans. I tillegg har medikamentene en kostnad, og fra et økonomisk perspektiv bør man undersøke om effekten veier opp for kostnaden.

Både Kudenchuk et al. fra 1999 (s. 877) og 2016 (s. 1712) ble sponset av legemiddelselskaper. I Kudenchuk et al. 2016 mottok studien legemidlene fra Baxter

Healthcare. Ifølge en systematisk oversikt gjennomført av Lexchin et al. (2003, s. 1167), kan legemiddelsponsorat skape seleksjonsskjevhet. Forskningen kan påvirkes til å konkludere med et ønsket resultat for legemiddelselskapet (s.1169). Likevel konkluderer Kudenchuk et al. (2016, s. 1711) med at amiodarone ikke utgjør en signifikant forskjell i langtidseffekter. Kudenchuk et al. (2016) bruker National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) til å velge ut uavhengige dataovervåkningskomitéer (s. 1712). Instituttet er også sponsor av studien og to forfattere av studien er ansatt i NHLBI (s. 1721). De to forfatterne bidro til gjennomføring og design av studien, samt dataanalyse, tolkning og revisjon av manuskriptet (s. 1721). Det gjør at NHLBI er delaktige i studien og derfor kan gi innflytelse på resultatet. I Kudenchuk et al. (1999, s. 877) mottok de også sponsorat fra et legemiddelselskap. Det samme selskapet har tidligere sponset et byrå som Doktor Kudenchuk var medlem av (s. 877). Tidligere erfaringer med legemiddelselskapet påvirker studiens resultater slik at det fremmer og vinkler legemiddelbruket positivt, dette kan medføre at resultatet har feilkilder. Forskningsprosjekter er kostbare og sponsorat kan derfor redusere de store økonomiske kostnadene, slik at forskningen er gjennomførbar.

Metodiske overveielser

Metoden vi har benyttet for å skrive oppgaven er litteraturstudie. En fordel med litteraturstudie er at en kan innhente forskning fra hele verden og tar utgangspunkt i en større populasjon (Clarke, 2011, s. 64). Det gjør metoden mindre tidkrevende. En litteraturstudie kan ta utgangspunkt i ny og oppdatert forskning som er revidert av de fremste forskerne i hele verden. Den systematiske litteraturoversikten gjør at vi kan avdekke hva vi vet og ikke vet, og diskutere framtidens prosedyrer. Det er likevel noen begrensninger med metoden. Vi får ikke gjennomført egen forskning og er derfor avhengig av eksisterende og publiserte artikler. Det er kun et utvalg av forskningsartikler som omhandler temaet og artiklene referer stadig til de andre artiklene vi har inkludert. I tillegg kan enkelte artikler ha blitt utelukket i søkeprosessen, og det kan derfor ikke fastslås at det har blitt gjennomført et fullstendig systematisk litteratursøk.

To av studiene vi har inkludert i oppgaven har samme ledende forfatter. Forskningsfeltet som undersøker prehospital administrering av amiodarone ved hjertestans inneholder begrenset litteratur. Artikkene til Kudenchuk et al. (1999) og Kudenchuk et al. (2016) er de to eneste randomiserte kontrollerte studiene som undersøker amiodarones effekt satt opp mot placeboeffekten ved prehospital hjertestans. Forskningsprosjektene er utført uavhengig av hverandre, og ved å inkludere begge var det større tilgang på data om emnet. Det bidro til et større grunnlag for å svare på problemstillingen vår. Samtidig konkluderer begge forskningsartiklene med at amiodarone bedrer overlevelse til sykehusinnleggelse, og det er derfor lite variasjon i resultatene. Kudenchuk et al. (2016) har flere deltakere og undersøker flere endepunkter enn Kudenchuk et al. (1999). Det kan argumenteres for at en eldre og mer utdatert forskningsartikkel kan styrkes ved at en nyere forskningsartikkel bekrefter deres funn.

Litteraturstudien vi har gjennomført kan være påvirket av egne meninger. Som paramedisinstudenter kan det være ønskelig at amiodarone prehospitalt skal gi bedre overlevelse. For å kunne føle at vi utgjør en forskjell i vårt arbeid kan det være gunstig med flere tiltak for å utøve akuttmedisinsk hjelp utenfor sykehus. Amiodarone er et tiltak som har vært inkludert i norsk prosedyre over lengre tid, og det kan være ønskelig at tiltaket har vært hensiktsmessig siden sin innføring. En slik tankegang kan ha skapt en seleksjonsskjevhet som påvirker vår konklusjon. Vi ønsker samtidig å se virkningen av amiodarone, slik at fremtidens prosedyre prioriterer medikamenter med påvist positiv effekt. Det faktum at vi fortsatt er studenter gjør at vi har begrenset klinisk erfaring. Det kan gjøre at vi tolker forskningen på en annen måte enn hvis vi hadde jobbet lenge i ambulansetjenesten. Dessuten har vi begrenset erfaring med prehospital hjertestans og har ikke selv opplevd om amiodarone utgjør en forskjell på overlevelse til sykehus.

Konklusjon

I oppgaven vår har vi undersøkt korttids- og langtidsvirkninger av amiodarone ved prehospital hjertestans. Hovedtendensen i de ulike artiklene er at amiodarone gir bedret korttidsvirkning, altså i form av høyere sannsynlighet for ROSC eller overlevelse til sykehusinnleggelse. Derimot har medikamentet mindre effekt på lengre sikt. Det er mindre differanse mellom amiodarone- og placebogruppen, dersom det forskes på overlevelse ved sykehusutskrivelse eller ett års overlevelse. Til tross for at forskjellen er minimal er den likevel ikke ubetydelig og kan fremdeles redde mange menneskeliv.

De inkluderte studiene har flere faktorer som kan påvirke utfallet i resultatdelen. Eksempler på feilkilder kan være tidsrammen der amiodarone blir administrert og om det blir gitt i kombinasjon med adrenalin. I tillegg har flere land andre prosedyrer enn i Norge. Til tross for at det er mange ulikheter og at dette kan ha en påvirkning på de ulike studiene, ser vi at resultatene i sin helhet er relevant for den prehospitale virksomheten, også i Norge.

I sammenheng med denne litteraturstudien, er vår subjektive mening at amiodarone fortsatt bør være del av AHLR-prosedyren i framtiden. Effekten av amiodarone fremstår av forskningsartiklene som minimal. Amiodarone bør likevel ikke utelates fordi administreringen av medikamentet i seg selv ikke utgjør noe skade, og fordi vår forståelse av bivirkningene er at de er ufarlige og justerbare. Sykehuset har flere tiltak for å justere en potensiell uønsket effekt av amiodarone, blant annet ved kombinasjon med adrenalin. Amiodarone blir derfor et tiltak som vi kan gjennomføre i ambulansen for å gjøre det lille ekstra for å hjelpe pasienten. Det er en fordel om amiodarone kan bli gitt innenfor det optimale vinduet og ambulanspersonell kan etterstrebe å administrere det raskt, men etter prosedyren.

Dersom pasienten hadde vært en av våre nærmeste, hadde vi ønsket å bruke alle tilgjengelige midler for å hjelpe pasienten best mulig. Som utøvere av akuttmedisin følger det med et ansvar for å ivareta det etiske rundt yrkesutøvelsen. For eksempel å gjøre alt en kan for å reversere pasientens tilstand, eller på en annen side respektere den naturlige død. Forskning er i stor grad med på å utvikle samfunnet og

kunnskapen i riktig retning, uavhengig av studienes resultater (God forskning - bedre helse, 2004, kap. 3). Om behandlingen er tilknyttet et forskningsprosjekt kan det gi resultater som bidrar til å endre prosedyrer innen forsvarlig helsehjelp, og derav bidra til å redde liv i fremtiden. Slik kan man i retrospekt se at gjennomføringen av forskningen er etisk forsvarlig. Vi ser derfor behovet for ytterligere forskning innenfor emnet. Det er fortsatt få tilgjengelige forskningsartikler og mange av forskerne forsker på samme tematikk igjen senere i sin karriere. Det er heller ikke uvanlig at forskere viser til hverandres eller tidligere studier fra samme felt. Vi ser at det trengs mer forskning på det optimale tidsvinduet for administrasjon av amiodarone, og samspillet medikamentet har med adrenalin. Vi opplever at mange i den prehospitalt klinikken har holdninger der en tviler på amiodarones effekt. Spesielt ettersom det i norske prosedyrer gis samtidig som adrenalin som har en teoretisk motstridende effekt enn amiodarone (Aguettant, 2021; Sanofi-aventis, 2022).

Litteraturliste

4.1 Sjekklistet. (2016, 3. juni). Helsebiblioteket.

[https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnska
psbasertpraksis.no/4.kritisk-vurdering/4.1-sjekklistet](https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnska
psbasertpraksis.no/4.kritisk-vurdering/4.1-sjekklistet)

Aguettant (2021, 28. januar). Adrenalin Aguettant. I *Felleskatalogen*.

<https://www.felleskatalogen.no/medisin/adrenalin-aguettant-aguettant-630707>

Ambulanseavdelingen. (u.å). Oslo Universitetssykehus. Hentet 8. februar fra

[https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/prehospital-klinikk/ambulanseavdeli
ngen#utalarmering-og-utrykning](https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/prehospital-klinikk/ambulanseavdeli
ngen#utalarmering-og-utrykning)

Avansert hjerte-lungeredning (AHLR) til barn. (2021). Norsk Resuscitasjonsråd.

[https://nrr.org/images/pdf/2023/NRR_Guidelines_2021_Avansert_HLR_til_barn_o
ppdatert_januar_2023.pdf](https://nrr.org/images/pdf/2023/NRR_Guidelines_2021_Avansert_HLR_til_barn_o
ppdatert_januar_2023.pdf)

Avansert hjerte-lungeredning (AHLR) til voksne pasienter. (2021). Norsk Resuscitasjonsråd.

[https://nrr.org/images/nedlasting/pdf/NRR_Guidelines_2021_Avansert_HLR_til_vo
ksne.pdf](https://nrr.org/images/nedlasting/pdf/NRR_Guidelines_2021_Avansert_HLR_til_vo
ksne.pdf)

Ball, J., Nair, R. & Sathish-Kumar, K. (2021). *Victorian Ambulance Cardiac Arrest Registry*. Ambulance Victoria, Center for Research & Evaluation.

[https://www.ambulance.vic.gov.au/wp-content/uploads/2021/02/VACAR-Annual-R
eport-2019-2020_FINAL_Feb2021.pdf?fbclid=IwAR1d-GDH9a1vDvsrf0_yRaOjQa
P1AZn2JsyDXciLBpXj7QflAMzQtchCUNI](https://www.ambulance.vic.gov.au/wp-content/uploads/2021/02/VACAR-Annual-R
eport-2019-2020_FINAL_Feb2021.pdf?fbclid=IwAR1d-GDH9a1vDvsrf0_yRaOjQa
P1AZn2JsyDXciLBpXj7QflAMzQtchCUNI)

Befring, E. (1998). *Forskningsmetode og statistikk* (3. utg.). Det Norske Samlaget.

Beun, L., Yersin, B., Osterwalder, J. & Carron, P. N. (2015). Pulseless electrical activity cardiac arrest: time to amend the mnemonic "4H&4T"? *Swiss Med Wkly*, 145, w14178. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14178>

Calkins, H., Sousa, J., El-Atassi, R., Schmaltz, S., Kadish, A. & Morady, F. (1992). Reversal of antiarrhythmic drug effects by epinephrine: Quinidine versus

- amiodarone. *Journal of the American College of Cardiology*, 19(2).
[https://doi.org/http://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90490-e](https://doi.org/http://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90490-e)
- Caroline, N. L. & Pilbery, R. (2014). *Nancy Caroline's emergency care in the streets* (7. utg.). Jones and Bartlett.
- Clarke, J. (2011). What is a systematic review? *Evidence Based Nursing*, 14(3), 64.
<https://doi.org/10.1136/ebn.2011.0049>
- Dalland, O. (2020). *Metode og oppgaveskriving* (7. utgave. utg.). Gyldendal.
<https://web.p.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=0&sid=7f2747d4-9944-4007-ba20-58301021d5a3%40redis&bdata=JnNpdGU9ZWwhvc3QtbGl2ZSZzY29wZT1zaXRI#AN=3326257&db=nlebk>
- Doshi, D. & Jayawardana, R. (2015). Amiodarone-Induced Life-Threatening Refractory Hypotension. *American Journal of Case Reports*, 16, 617-620.
<https://doi.org/10.12659/ajcr.893920>
- EKG (elektrokardiografi). (2020, 2. November 2020). St. Olavs hospital.
<https://www.helsenorge.no/undersokelse-og-behandling/ekg/>
- Elmer, J. & Callaway, C. W. (2017). The Brain after Cardiac Arrest. *Semin Neurol*, 37(1), 19-24. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597833>
- FDA Organization Charts. (2019, 21. mars). U.S. Food & Drug Administration.
<https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/fda-organization-charts>
- Florek, J. B. & Girzadas, D. (2022). Amiodarone. I *StatPearls*. StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482154/>
- God forskning: bedre helse (2004). Statens forvaltningstjeneste Informasjonsforvaltning.
<https://www.regjeringen.no/contentassets/848476c900bb455abdca39ccef4733af/no/pdfs/nou200520050001000dddpdfs.pdf>
- Grundt, H. (2022). Sykdommer i respirasjonsorganene. I E. Bach-Gansmo (Red.), *Sykdom og behandling* (3. utg., s. 205-243). Gyldendal Norsk Forlag AS.

- Hameln. (2021, 22. april). Amiodarone Hameln. I *Felleskatalogen*.
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/amiodaron-hameln-hameln-657542>
- Hariton, E. & Locascio, J. J. (2018). Randomised controlled trials: the gold standard for effectiveness research. *BJOG*, 125(13), 1716.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>
- Haugen, J. E. (2019a). Hjerte-lunge-redning. I J. E. Haugen (Red.), *Akuttmedisin: utenfor sykehus* (4. utg., s. 53-69). Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Haugen, J. E. (2019b). Luftveier, oksygenbehandling, væskebehandling og smertelindring. I J. E. Haugen (Red.), *Akuttmedisin: utenfor sykehus* (4. utg., s. 76-90). Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Haugen, J. E. (2019c). Sjokk. I J. E. Haugen (Red.), *Akuttmedisin: utenfor sykehus* (4. utg., s. 70-76). Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Helsebiblioteket. (2016). *Medisinske og helsefaglige termer/MeSH på norsk og engelsk*. Helsebiblioteket.
<https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/legemidler/legemiddelaktuelt/medisinske-og-helsefaglige-termer-mesh-pa-norsk-og-engelsk>
- Helseforskningsloven (2008) *Lov om medisinsk og helsefaglig forskning* (LOV-2008-06-20-44). Lovdata.
<https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44>
- Helsepersonelloven (2001) *Lov om helsepersonell m.v.* (LOV-1999-07-02-64). Lovdata.
<https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-64>
- Hem, E. & Jacobsen, G. W. (2011). Dødelighet, letalitet eller mortalitet? *Tidsskrift Den Norske Legeforening*, 131(23), 2374. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.11.1304>
- Hjertestans. (2020, 9. desember). Helsenorge.
<https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerte-og-kar/hjertestans/?fbclid=IwAR3H03iy2-NpXPffNnQcwptcXaQmWrrMQOpFRSLMnbdodNWw-WEQLC8p1Is#arsaker>

Hjertestans. (u.å). Oslo Universitetssykehus. Hentet 17. februar fra

<https://ehandboken.ous-hf.no/document/102226>

Hjelmesæth, J. (2014). Randomiserte studier - nyttige for hvem? *Tidsskrift Den Norske*

Legeforening, 134(19), 1819. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.14.0968>

Huang, C.-H., Yu, P.-H., Tsai, M.-S., Chuang, P.-Y., Wang, T.-D., Chiang, C.-Y., Chang, W.-T., Ma, M. H.-M., Tang, C.-H. & Chen, W.-J. (2017). Acute hospital administration of amiodarone and/or lidocaine in shockable patients presenting with out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide cohort study. *International Journal of Cardiology*, 227, 292-298.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.101>

Human Development Index (HDI). (u.å). Human Development Reports.

<https://hdr.undp.org/data-center/human-development-index#/indicies/HDI>

Intensivavdelingen, Hamar. (u.å). Sykehuset Innlandet. Hentet 17. februar fra

<https://sykehuset-innlandet.no/avdelinger/intensivavdelingen-hamar>

JB.I. (2020). Checklist for randomized controlled trials: Critical Appraisal tools for use in JBI systematic reviews. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

Johansen, H. T. & Kase, E. T. (2020). Legemidler ved sykdommer i hjertet og kretsløp. I H. Thoresen & T. Simonsen (Red.). *Illustrert Farmakologi* (4. utg., s. 237-272). Fagbokforlaget.

Kudenchuk, P. J., Brown, S. P., Daya, M., Rea, T., Nichol, G., Morrison, L. J., Leroux, B., Vaillancourt, C., Wittwer, L., Callaway, C. W., Christenson, J., Egan, D., Ornato, J. P., Weisfeldt, M. L., Stiell, I. G., Idris, A. H., Aufderheide, T. P., Dunford, J. V., Colella, M. R., Vilke, G. M., Brienza, A. M., Desvigne-Nickens, P., Gray, P. C., Gray, R., Seals, N., Straight, R. & Dorian, P. (2016). Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 374(18), 1711-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514204>

Kudenchuk, P. J., Cobb, L. A., Copass, M. K., Cummins, R. O., Doherty, A. M., Fahrenbruch, C. E., Hallstrom, A. P., Murray, W. A., Olsufka, M. & Walsh, T.

(1999). Amiodarone for Resuscitation after Out-of-Hospital Cardiac Arrest Due to Ventricular Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 341(12), 871-878.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199909163411203>

Lee, D. K., Kim, Y. J., Kim, G., Lee, C. A., Moon, H. J., Oh, J., Yang, H. C., Choi, H. J., Oh, Y. T. & Park, S. M. (2019). Impact of early intravenous amiodarone administration on neurological outcome in refractory ventricular fibrillation: retrospective analysis of prospectively collected prehospital data. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 27(1), 1-8, Artikkel 109. <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0688-1>

Lexchin, J., Bero, L. A., Djulbegovic, B. & Clark, O. (2003). Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Bmj*, 326(7400), 1167-1170. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1167>

MeSH på norsk: begreper innen medisin og helsefag. (2022, januar).

<https://mesh.uia.no>

Nylenna, M. (2018). Veileder, retningslinje, prosedyre. *Tidsskrift Den Norske Legerforening*, 138(2). <https://doi.org/http://doi.org/10.4045/tidsskr.17.0737>

Næss, M., Ellingsen, T.-L., Trudvang, S. P. & Rokvam, A. S. (2011). Kvaliteten på avansert hjerte-og lungeredning under simuleringstrening. *Sykepleien Forskning*, 6(4), 340-346. <https://doi.org/10.4220/sykepleienf.2011.0190>

Perkins, G. D., Jacobs, I. G., Nadkarni, V. M., Berg, R. A., Bhanji, F., Biarent, D., Bossaert, L. L., Brett, S. J., Chamberlain, D., de Caen, A. R., Deakin, C. D., Finn, J. C., Gräsner, J. T., Hazinski, M. F., Iwami, T., Koster, R. W., Lim, S. H., Huei-Ming Ma, M., McNally, B. F., Morley, P. T., Morrison, L. J., Monsieurs, K. G., Montgomery, W., Nichol, G., Okada, K., Eng Hock Ong, M., Travers, A. H. & Nolan, J. P. (2015). Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation*, 132(13), 1286-1300. <https://doi.org/10.1161/cir.000000000000144>

- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J. & Henderson, G. (2016). *Rang and Dale's Pharmacology* (7. utg.). Elsevier Churchill Livingstone.
- Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). (2014, 10. oktober). De nasjonale forskningsetiske komiteene
https://www.forskningsetikk.no/om-oss/komiteer-og-utvalg/rek/?fbclid=IwAR04RBiGfulY1Xki7h09eyY1_4_P-688ZdY40-KttFM6AnlnafXr_MfKUw
- Rehn, M. & Krüger, A. (2010). Det prehospitale paradoks. *Tidsskrift Den Norske Legeforening*, 130(4), 369. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.1508>
- Resultater fra Norsk hjertestansregister. (2021). Nasjonalt servicemiljø for medisinsk kvalitetsregistre
https://www.skde.no/kvalitetsregistre/hjertestans/sykehus/?level=M&fbclid=IwAR2NrciGANY6ZYIJEwhxq_HO8a10o9gL_uvh6A3CrULwGp-Am-a8E3B6UDs
- Rittenberger, J. C., Raina, K., Holm, M. B., Kim, Y. J. & Callaway, C. W. (2011). Association between Cerebral Performance Category, Modified Rankin Scale, and discharge disposition after cardiac arrest. *Resuscitation*, 82(8), 1036-1040.
<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.03.034>
- Sand, O., Sjaastad, Ø. V., Haug, E. & Bjålie, J. G. (2018). *Menneskekroppen: fysiologi og anatomi* (3. utg.). Gyldendal akademisk.
- Sanofi-aventis. (2022, 4. januar). Cordarone. *Felleskatalogen*.
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/cordarone-sanofi-aventis-547653>
- Seewald, S., Wnent, J., Gräsner, J.-T., Tjelmeland, I., Fischer, M., Bohn, A., Bouillon, B., Maurer, H. & Lefering, R. (2022). Survival after traumatic cardiac arrest is possible: a comparison of German patient-registries. *BMC Emergency Medicine*, 10;22(1), 158. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12873-022-00714-5>
- Simpson, M. R. (2021). Kohortstudier. *Tidsskrift Den Norske Legeforening*, 141(15), 1-3.
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.21.0511>

- Skovlund, E. (2021). Studiedesign. *Tidsskrift Den Norske Legeforening*, 141(4).
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0786>
- Soar, J., Böttiger, B. W., Carli, P., Couper, K., Deakin, C. D., Djäv, T., Lott, C.,
Olasveengen, T., Paal, P., Pellis, T., Perkins, G. D., Sandroni, C. & Nolan, J. P.
(2021). European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life
support. *Resuscitation*, 161, 115-151.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.010>
- Solberg, P. (2021, 14.02.2023). *Ekspertsykehuset: Bedre oppfølging av senskader etter
hjertestans*. Oslo Universitetssykehus.
https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/medisinsk-klinikk/hjertemedisinsk-avdeling/hjertemedisinsk-intensiv-og-overvaking/bedre-oppfolgning-av-senskader-etter-hjertestans?fbclid=IwAR2_g46nlknkdcgUZQmnJckqOMfUyJSgoxz2_t1OQfAJSNNDnbCeUb80k
- Sønderland, K. (2009, 31. august). *Helseforskningsloven*. Forskningsetikk.no.
<https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/lover-retningslinjer/helseforskningsloven>
- Takeda. (2019, 31. juli). Adrenalin. I *Felleskatalogen*.
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/adrenalin-takeda-545762>
- Thidemann, I.-J. (2019). *Bacheloroppgave for sykepleierstudenter: den lille
motivasjonsboken i akademisk oppgaveskriving* (2. utg.). Universitetsforlaget.
- Tjelmeland, I., Kramer-Johansen, J., Nilsen, J. E., Andersson, L.-J., Hafstad, A. K.,
Haug, B., Jortveit, J., Larsen, A. I., Lindner, T., Olasveengen, T., Andersen, T. &
Skogvoll, E. (2021). *Et register over personer i Norge som er forsøkt gjenopplivet
Årsrapport for 2021 med plan for forbedringstiltak*. Kvalitetsregistre.
<https://www.kvalitetsregistre.no/register/hjerte-og-karsykdommer/norsk-hjertestansregister>
- Weisfeldt, M. L. & Becker, L. B. (2002). Resuscitation After Cardiac Arrest: A 3-Phase
Time-Sensitive Model. *JAMA*, 288(23), 3035-3038.
<https://doi.org/10.1001/jama.288.23.3035>

- Wissa, J., Schultz, B. V., Wilson, D., Rashford, S., Bosley, E. & Doan, T. N. (2021). Time to amiodarone administration and survival outcomes in refractory ventricular fibrillation. *Emergency Medicine Australasia*, 33(6), 1088-1094.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1742-6723.13841>
- Wyller, T. B. (2020). *Geriatrici: En medisinsk lærebok* (3. utg.). Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Ørn, S. & Brunvand, L. (2022). Hjerte- og karsykdommer. I E. Bach-Gansmo (Red.), *Sykdom og behandling* (3. utg., s. 150-189). Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Ørn, S. (2022). Sirkulasjonsforstyrrelser. I E. Bach-Gansmo (Red.), *Sykdom og behandling* (3. utg., s. 76-101). Gyldendal Norsk Forlag AS.

Vedlegg

Vedlegg 1

Kvalitetssjekk av Kudenchuk et al. (1999) med "Randomized Controlled Trials" fra JBI.

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer _____ Date _____

Author Kudenchuk et al. Year 1999 Record Number _____

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Angående spørsmål 3 og 7: Sykehusbehandling ble gjennomført etter lokale prosedyrer.

Vedlegg 2

Kvalitetssjekk av Kudenchuk et al. (2016) med "Randomized Controlled Trials" fra JBI.

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer _____ Date _____

Author Kudenchuk et al. Year 2016 Record Number _____

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Angående spørsmål 3 og 7: Flere pasienter mottar amiodarone på sykehuset dersom de får placebo prehospitalt. Derimot er prehospital behandling lik for alle pasienter.

Angående spørsmål 11: Utfallet overlevelse til sykehusutskrivelse vil også være påvirket av lokale sykehusprosedyrer

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials - 3

Vedlegg 3

Kvalitetssjekk av Huang et al. (2017) med sjekklister "Kohortstudie" fra Helsebiblioteket (2016).

Side 1 av 5

(A) Kan du stole på resultatene?

1) Er formålet med studien klart formulert?

JA UKLART NEI

Tips:

Formålet bør være klart formulert med hensyn til

- populasjon (personene studien handler om)
- eksponering (f.eks. risikofaktorer)
- utfall
- om det klart fremgår hvorvidt studien forsøkte å finne en positiv eller negativ effekt (sammenheng)

Studiet ser på 1 års overlevelse etter hjertestans i sammenheng med mottakelse av amiodarone, lidokain, begge eller ingen

Populasjon: Taiwan, over 18, ikke traumatisk hjertestans, prehospital hjertestans

Antall: 27 463

Utfall: Amiodarone bedrer 1 års overlevelse

2) Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?

JA UKLART NEI

Tips: Se etter seleksjonsskjevhet (eng. selection bias) som kan begrense mulighetene for å generalisere funnene:

- Var kohorten (gruppen som ble studert) representativ for en definert populasjon (f.eks. befolkningsgruppe)?
- Var det noe spesielt med personene i kohorten?

Representerer en hel befolkningsgruppe

Noe skjevhet i tallene. Gruppen som ikke mottok noe medikament hadde høyere alder, lavere urbaniseringslevel og høyere kormobiditet

Har likevel gjennomført en multiregresjonsanalyse

Skal du fortsette vurderingen?

Tips:

Hvis du svarte NEI på et av spørsmålene over kan du kanskje like godt legge bort artikkelen og finne en annen.

3) Ble eksponeringen presist målt?

JA UKLART NEI

Tips:

- Er det måleskjvhet?
 - Ble det brukt subjektive eller objektive målemetoder?
 - Er målemetodene pålitelige (valide)?
- Er det klassifiseringsskjvhet?
 - Ble det brukt samme måte for å klassifisere personene til de ulike eksponeringsgruppene?

Det ble benyttet objektive målemetoder, da studie ser på tall for overlevelse.

Statistikk er hentet fra en stor database som inneholder helsedata fra hele Taiwans befolkning, National Health Insurance Research Database (NHIRD). 99% dekkende.

Klassifiseringsskjvhet er uavklart da studien er retrospektiv og ser på harde data.

4) Ble utfallet presist målt?

JA UKLART NEI

Tips:

- Er det måleskjvhet?
 - Ble det brukt subjektive eller objektive målemetoder?
 - Er målemetodene pålitelige (valide)?
 - Var personene i kohorten og/eller de som målte utfallet blindet med hensyn til hvem som var eksponert? Uten blinding er det større risiko for bias (systematiske feil), særlig for subjektive utfallsmål som f.eks. smerte eller tilfredshet. Kan eventuell manglende blinding påvirke resultatene i denne studien?
- Er det klassifiseringsskjvhet?
 - Er det etablert et godt system for å fange opp alle utfall (eks. sykdomstilfeller)?
 - Ble samme målemetode brukt i alle gruppene?

Målemetodene er objektive (mortalitet fra helseregisteret) og pålitelige.

Det er inkludert mange variabler. Slik som urbanisering, komorbiditet og alder. Ikke høy sannsynlighet for bias, da studien benytter harde data og er retrospektiv. Det er ujevn fordeling av antall på gruppene.

Det står ikke noe om hvorvidt studien var blindet. Det kan tyde på at de som analyserte ikke var blindet.

5) Forvekslingsfaktorer

a) Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?

JA UKLART NEI

Tips: Aktuelle forvekslingsfaktorer (eng. confounding factors) kan være genetiske, miljømessige eller sosioøkonomiske. Nevn eventuelle forvekslingsfaktorer som ikke er gjort rede for i artikkelen.

Faktorer som urbaniseringslevel og om situasjonen var vitnet er nevnt og gjort rede for. Det er likevel ulik fordeling innenfor gruppene. Dette kan tyde på at forskningen er preget av miljømessige og sosioøkonomiske faktorer. Genetikk er ikke gjort rede for.

b) Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?

JA UKLART NEI

Ja, forvekslingsfaktorene ble inkludert i multiregresjonsmodellen.
Se 2.6 s 293

Tips: Se etter restriksjoner i design eller teknikker, f.eks. stratifisering, regresjons- eller sensitivitetsanalyse, som er brukt for å kontrollere, korrigere eller justere for forvekslingsfaktorer.

6) Oppfølging

a) Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?

JA UKLART NEI

Utgangspunktet på 172 000 pasienter ble redusert til 27 000 pga inklusjonskriteriene. Dette er gjort rede for. Det står likevel ikke informert om frafallet i de ulike gruppene og antallet i gruppene er ujevnt fordelt.

Tips:

- Var det få som falt fra?
- Var frafallet likt fordelt i de ulike gruppene?
- Skiller de som falt fra seg fra de som ble fulgt opp og analysert i studien?

b) Ble personene fulgt opp lenge nok?

JA UKLART NEI

Ja - ett år eller til døden. I tillegg er statistikk om sykehusinnleggelse og utskrivelse inkludert.

Tips: Det må ha gått lang nok tid for eventuelle positive og negative utfall til å oppstå

Basert på svarene dine på punkt 1 – 6 over, mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?

JA UKLART NEI

(B) Hva er resultatene?

7) Hva er resultatene i denne studien?

Tips:

- Hva er hovedresultatet?
- Hvor sterk er sammenhengen (eng. association) mellom eksponering og utfall (se på Risk Ratio RR)?
- Hva er den absolutte risikoreduksjonen (ARR)?

Hovedresultatet var at gruppen som fikk både lidokain og amiodarone hadde høyest ett års overlevelse. Amiodarone hadde høyere overlevelse sammenlignet med placebo.

Vi er usikre på betydning av disse tallene kontra RR og ARR

8) Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?

Tips: Se på

- P-verdien
- Bredden av konfidensintervallet

P verdien ligger på <0.0001
Konfidensintervallet er på 95%

9) Tror du på resultatene?

JA UKLART NEI

Tips:

- Store effekter er vanskelige å se bort fra
- Kan resultatene skyldes skjevhet, tilfeldige feil eller forveksling?
- Har designet og metodene i studien så mange feil at resultatene ikke er til å stole på?
- Vurder mot [Bradford Hill-kriteriene](https://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria)* (f.eks. tidsrelasjon, dose-respons, biologisk gradient, konsistens)

Ikke stor effekt, men fortsatt ikke ubetydelig. Små prosentvise utfall kan redde mange liv i det store bildet.

Kan være påvirket av skjevhet, dette er likevel gjort rede for.

*https://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria

(C) Kan resultatene være til hjelp i praksis?

10) Kan resultatene overføres til praksis?

JA UKLART NEI

Tips:

- Vurder om personene i studien er annerledes enn personene du møter i praksis
- Er de lokale forholdene forskjellige fra stedet der studien ble gjort?

Studien baserer seg på hjertestans pasienter som får antiarytmica inne i akuttmottaket. Ettersom amiodarone ikke gis prehospitalt er det mindre overførbart til norsk praksis.

11) Sammenfaller resultatene i denne studien med resultatene fra annen forskning?

JA UKLART NEI

Tips: Vurder andre tilgjengelige studier som systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier, kaskontrollstudier og andre kohortstudier – er det sammenfallende resultater eller sammenhenger?

Ingen andre studier har sett på langtidsvirkninger. Men studien undersøker i tillegg overlevelse til innleggelse på intensivavdeling og utskrivelse fra sykehus. Andre studier som undersøker denne tematikken har minimal forskjell mellom forsøk- og kontrollgruppe. Denne studien viser avdekker en større forskjell.

Viktig!

En enkelt observasjonsstudie, f.eks. kaskontrollstudie, gir sjelden tilstrekkelig kunnskap til å anbefale endringer i praksis. For spørsmål om årsak og prognose er imidlertid observasjonsstudier det beste studiedesignet.

Tilliten til resultatet fra en observasjonsstudie vil bli styrket hvis et eller flere av disse kriteriene oppfylles:

- det er en stor effekt
- alle forvekslingsfaktorer ville redusere effekt
- det er en klar dose-responsgradient

For mer informasjon, se:

Factors that can increase the quality of the evidence. I: GRADE Handbook [Internet]. GRADE Working Group. Updated October 2013. Tilgjengelig fra: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html#h.gwd531rylwaj>

Vedlegg 4

Kvalitetssjekk av Lee et al. (2019) med sjekklister "Kohortstudie" fra Helsebiblioteket (2016).

Side 1 av 5

(A) Kan du stole på resultatene?

1) Er formålet med studien klart formulert?

JA

UKLART

NEI

Tips:

Formålet bør være klart formulert med hensyn til

- populasjon (personene studien handler om)
- eksponering (f.eks. risikofaktorer)
- utfall
- om det klart fremgår hvorvidt studien forsøkte å finne en positiv eller negativ effekt (sammenheng)

Populasjon: prehospital hjertestans, over 18, ikke traumatisk, refraktær VF (mer enn 3 støt). 134 deltagere.

Effekt av amiodarone ved ulike tidspunkt for administrasjon.

Utfall: neurologisk utfall ved sykehusutskrivelse

Sekundær: prehospital ROSC, sykehusinnleggelse, overlevelse til sykehusutskrivelse

2) Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?

JA

UKLART

NEI

Tips: Se etter seleksjonsskjevhet (eng. selection bias) som kan begrense mulighetene for å generalisere funnene:

- Var kohorten (gruppen som ble studert) representativ for en definert populasjon (f.eks. befolkningsgruppe)?
- Var det noe spesielt med personene i kohorten?

Rekrutert fra OHCA database fra Sør-Korea, ved hjelp av inklusjonskriteriene.

Skal du fortsette vurderingen?

Tips:

Hvis du svarte NEI på et av spørsmålene over kan du kanskje like godt legge bort artikkelen og finne en annen.

3) Ble eksponeringen presist målt?

JA

UKLART

NEI

Tips:

- Er det måleskjvhet?
 - Ble det brukt subjektive eller objektive målemetoder?
 - Er målemetodene pålitelige (valide)?
- Er det klassifiseringsskjvhet?
 - Ble det brukt samme måte for å klassifisere personene til de ulike eksponeringsgruppene?

Objektive målemetoder - datainnsamling

Approved by Seoul National University

4) Ble utfallet presist målt?

JA

UKLART

NEI

Tips:

- Er det måleskjvhet?
 - Ble det brukt subjektive eller objektive målemetoder?
 - Er målemetodene pålitelige (valide)?
 - Var personene i kohorten og/eller de som målte utfallet blindet med hensyn til hvem som var eksponert? Uten blinding er det større risiko for bias (systematiske feil), særlig for subjektive utfallsmål som f.eks. smerte eller tilfredshet. Kan eventuell manglende blinding påvirke resultatene i denne studien?
- Er det klassifiseringsskjvhet?
 - Er det etablert et godt system for å fange opp alle utfall (eks. sykdomstilfeller)?
 - Ble samme målemetode brukt i alle gruppene?

Objektive målemetoder, harde data innhentet fra database, retrospektivt studie.

Ikke oppgitt at de var blindet, kan gi risiko for at det har oppstått bias.

5) Forvekslingsfaktorer

a) Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?

JA

UKLART

NEI

Tips: Aktuelle forvekslingsfaktorer (eng. confounding factors) kan være genetiske, miljømessige eller sosioøkonomiske. Nevn eventuelle forvekslingsfaktorer som ikke er gjort rede for i artikkelen.

Utsteins variabler - Kormobiditet, vitned, bitner utfører CPR, tid, temperaturbehandling. Ikke genetisk.

Noe forskjeller i gruppene - bedre forhold for de som får gunstig neurologisk utfall.

b) Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?

JA

UKLART

NEI

Ja, artikkelen inneholder en multiregresjonsanalyse som inkluderer forvekslingsfaktorene (Utstein variabler).

Tips: Se etter restriksjoner i design eller teknikker, f.eks. stratifisering, regresjons- eller sensitivetsanalyse, som er brukt for å kontrollere, korrigere eller justere for forvekslingsfaktorer.

6) Oppfølging

a) Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?

JA

UKLART

NEI

Alle inkluderte i henhold til inklusjonskriteriene ble fulgt opp i tiden etter hendelsen.

Tips:

- Var det få som falt fra?
- Var frafallet likt fordelt i de ulike gruppene?
- Skiller de som falt fra seg fra de som ble fulgt opp og analysert i studien?

b) Ble personene fulgt opp lenge nok?

JA

UKLART

NEI

Tips: Det må ha gått lang nok tid for eventuelle positive og negative utfall til å oppstå

De følger opp pasient til sykehusutskrivelse, som gir en oversikt over amiodarones virkning ved stans og en kortere periode i etterkant av hendelsen.

Basert på svarene dine på punkt 1 – 6 over, mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?

JA

UKLART

NEI

(B) Hva er resultatene?

7) Hva er resultatene i denne studien?

Tidlig administrering av amiodarone (<20 min) ga bedre nevrologisk utfall ved utskrivelse fra sykehus.

Tips:

- Hva er hovedresultatet?
- Hvor sterk er sammenhengen (eng. association) mellom eksponering og utfall (se på Risk Ratio RR)?
- Hva er den absolutte risikoreduksjonen (ARR)?

8) Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?

p=0,026
Artikkelen har en konfidensintervall på 95%

Tips: Se på

- P-verdien
- Bredden av konfidensintervallet

9) Tror du på resultatene?

JA UKLART NEI

Tips:

- Store effekter er vanskelige å se bort fra
- Kan resultatene skyldes skjevhet, tilfeldige feil eller forveksling?
- Har designet og metodene i studien så mange feil at resultatene ikke er til å stole på?
- Vurder mot [Bradford Hill-kriteriene](https://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria)* (f.eks. tidsrelasjon, dose-respons, biologisk gradient, konsistens)

Resultatene kan skyldes et få antall pasienter, men kan vise en trend

*https://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria

(B) Hva er resultatene?

7) Hva er resultatene i denne studien?

Tidlig administrering av amiodarone (<20 min) ga bedre nevrologisk utfall ved utskrivelse fra sykehus.

Tips:

- Hva er hovedresultatet?
- Hvor sterk er sammenhengen (eng. association) mellom eksponering og utfall (se på Risk Ratio RR)?
- Hva er den absolutte risikoreduksjonen (ARR)?

8) Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?

p=0,026
Artikkelen har en konfidensintervall på 95%

Tips: Se på

- P-verdien
- Bredden av konfidensintervallet

9) Tror du på resultatene?

JA UKLART NEI

Tips:

- Store effekter er vanskelige å se bort fra
- Kan resultatene skyldes skjevhet, tilfeldige feil eller forveksling?
- Har designet og metodene i studien så mange feil at resultatene ikke er til å stole på?
- Vurder mot [Bradford Hill-kriteriene](https://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria)* (f.eks. tidsrelasjon, dose-respons, biologisk gradient, konsistens)

Resultatene kan skyldes et få antall pasienter, men kan vise en trend

*https://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria

Vedlegg 5

Kvalitetssjekk av Wissa et al. (2021) med sjekklister "Kohortstudie" fra Helsebiblioteket (2016).

Side 1 av 5

(A) Kan du stole på resultatene?

1) Er formålet med studien klart formulert?

JA UKLART NEI

Tips:

Formålet bør være klart formulert med hensyn til

- populasjon (personene studien handler om)
- eksponering (f.eks. risikofaktorer)
- utfall
- om det klart fremgår hvorvidt studien forsøkte å finne en positiv eller negativ effekt (sammenheng)

Formål: Undersøke sammenhengen tidspunkt for administrasjon av amiodarone og effekten av medikamentet.

Populasjon: prehospital hjertestans, ikke traumatisk, over 18 år, refraktær ventrikulær flimmer.

Antall: 502

Utfall: Overlevelse til sykehusinnleggelse, overlevende til sykehusutskrivelse, 30 dager overlevelse.

2) Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte?

JA UKLART NEI

Tips: Se etter seleksjonsskjevhet (eng. selection bias) som kan begrense mulighetene for å generalisere funnene:

- Var kohorten (gruppen som ble studert) representativ for en definert populasjon (f.eks. befolkningsgruppe)?
- Var det noe spesielt med personene i kohorten?

Gruppen som ble studert kan argumenteres for å være representativ for populasjonen, men studien er gjennomført i et område av Australia. Data er hentet fra Queensland Ambulanceservice, OCHA-database.

Inkluderte alle fra databasen som passet kriteriene. Over 18, medical aetiology, rVF (etter tre støt).

Skal du fortsette vurderingen?

Tips:

Hvis du svarte NEI på et av spørsmålene over kan du kanskje like godt legge bort artikkelen og finne en annen.

3) Ble eksponeringen presist målt?

JA UKLART NEI

Tips:

- Er det måleskjvhet?
 - Ble det brukt subjektive eller objektive målemetoder?
 - Er målemetodene pålitelige (valide)?
- Er det klassifiseringsskjvhet?
 - Ble det brukt samme måte for å klassifisere personene til de ulike eksponeringsgruppene?

Objektive målemetoder - database (QAS OHCA database)

Benytter seg av Utsteins variabler, slik som i Norge.

4) Ble utfallet presist målt?

JA UKLART NEI

Tips:

- Er det måleskjvhet?
 - Ble det brukt subjektive eller objektive målemetoder?
 - Er målemetodene pålitelige (valide)?
 - Var personene i kohorten og/eller de som målte utfallet blindet med hensyn til hvem som var eksponert? Uten blinding er det større risiko for bias (systematiske feil), særlig for subjektive utfallsmål som f.eks. smerte eller tilfredshet. Kan eventuell manglende blinding påvirke resultatene i denne studien?
- Er det klassifiseringsskjvhet?
 - Er det etablert et godt system for å fange opp alle utfall (eks. sykdomstilfeller)?
 - Ble samme målemetode brukt i alle gruppene?

Objektiv innsamlingsdata. Usikkert om de som innhenter dataen er blindet, som utgjør en risiko for bias.

Målemetodene er fra et register, dette gjør det vanskelig å påvirke.

Det er gjort rede for kjønn, tid, alder og HLR fra publikum.

5) Forvekslingsfaktorer

a) Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer?

JA UKLART NEI

Tips: Aktuelle forvekslingsfaktorer (eng. confounding factors) kan være genetiske, miljømessige eller sosioøkonomiske. Nevn eventuelle forvekslingsfaktorer som ikke er gjort rede for i artikkelen.

Forfatterene bruker Utsteins variabler, men mangler genetiske og sosioøkonomiske (slik vi i andre forskningsartikler har sett kan ha betydning)

b) Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?

JA **UKLART** **NEI**

Det er blitt gjennomført en multiregresjonsanalyse, som gjør at det tas hensyn til variabler som nevnt ovenfor.

Tips: Se etter restriksjoner i design eller teknikker, f.eks. stratifisering, regresjons- eller sensitivetsanalyse, som er brukt for å kontrollere, korrigere eller justere for forvekslingsfaktorer.

6) Oppfølging

a) Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp?

JA **UKLART** **NEI**

Det er gjort rede for utvelgelsen av de 502 pasientene etter inkluderingskriteriene og fulgt forløpet i 30 dager etter hendelsen.

Tips:

- Var det få som falt fra?
- Var frafallet likt fordelt i de ulike gruppene?
- Skiller de som falt fra seg fra de som ble fulgt opp og analysert i studien?

b) Ble personene fulgt opp lenge nok?

JA **UKLART** **NEI**

Tips: Det må ha gått lang nok tid for eventuelle positive og negative utfall til å oppstå

Ja, måler til sykehusinnleggelse + 30 dager. Tilstrekkelig for å se overlevelse etter hjertestans, men ikke ettervirkninger av selve medikamentet.

Basert på svarene dine på punkt 1 – 6 over, mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?

JA **UKLART** **NEI**

(B) Hva er resultatene?

7) Hva er resultatene i denne studien?

Bedre overlevelse til sykehusinnleggelse, sykehusutskrivelse og 30 dagers overlevelse dersom amiodarone gis innen 23 minutter fra hjertestans.

Tips:

- Hva er hovedresultatet?
- Hvor sterk er sammenhengen (eng. association) mellom eksponering og utfall (se på Risk Ratio RR)?
- Hva er den absolutte risikoreduksjonen (ARR)?

8) Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimatet?

Konfidensintervallet: 95%

p<0,001

Tips: Se på

- P-verdien
- Bredden av konfidensintervallet

9) Tror du på resultatene?

JA

UKLART

NEI

Tips:

- Store effekter er vanskelige å se bort fra
- Kan resultatene skyldes skjevhet, tilfeldige feil eller forveksling?
- Har designet og metodene i studien så mange feil at resultatene ikke er til å stole på?
- Vurder mot [Bradford Hill-kriteriene](https://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria)* (f.eks. tidsrelasjon, dose-respons, biologisk gradient, konsistens)

*https://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria

(C) Kan resultatene være til hjelp i praksis?

10) Kan resultatene overføres til praksis?

JA UKLART NEI

Lik rollefordeling (paramedic og ambulansarbeider)

Tips:

- Vurder om personene i studien er annerledes enn personene du møter i praksis
- Er de lokale forholdene forskjellige fra stedet der studien ble gjort?

Amiodarone titreres over 2 min.

Resultatene representerer hele Queenslands befolkning på omtrent 5 millioner, noe som kan relateres til norsk befolkning.

11) Sammenfaller resultatene i denne studien med resultatene fra annen forskning?

JA UKLART NEI

Sammenfaller med Lee et al. 2019 som har kommet frem tilsvarende optimalt tidsvindu for administrering av amiodarone.

Tips: Vurder andre tilgjengelige studier som systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier, kaskontrollstudier og andre kohortstudier – er det sammenfallende resultater eller sammenhenger?

Viktig!

En enkelt observasjonsstudie, f.eks. kaskontrollstudie, gir sjelden tilstrekkelig kunnskap til å anbefale endringer i praksis. For spørsmål om årsak og prognose er imidlertid observasjonsstudier det beste studiedesignet.

Tilliten til resultatet fra en observasjonsstudie vil bli styrket hvis et eller flere av disse kriteriene oppfylles:

- det er en stor effekt
- alle forvekslingsfaktorer ville redusere effekt
- det er en klar dose-responsgradient

For mer informasjon, se:

Factors that can increase the quality of the evidence. I: GRADE Handbook [Internet]. GRADE Working Group. Updated October 2013. Tilgjengelig fra: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html#h.gwd531rylwaj>