

PRINCESS²

ULTRAFAST HYPOTHERMIA IN CARDIAC ARREST



KONCEPTET TIDIG KYLNING



EFFECT

ISCHEMIA

**REPERFUSION
AND DELAYED INJURY**

HJÄRTSTOPP

HJÄRTAT STARTAR

VARFÖR KYLA TIDIGT?

ATP ↓

Jongradient ↓

Glutamat ↑

Calcium ↑

Celldöd

O₂-radikaler ↑ (<15 min)

Cellmembran ↓

Hyperemi (0-30 min)

Hypoperfusion (90 min)

Autoregulation ↓

Cellmembran (78h)

Hypoperfusion (12h)

Autoregulation ↓

Inflammation

Signalvägar till celledöd

Ischemi

Reperfusion

Delayed injury


Ankomst till IVA

KYLMETOD

TRANSNASAL EVAPORATIVE COOLING

- Kyler primärt hjärnan
- Lätt att använda, snabb att starta
- Non-invasiv
- Kontinuerlig kylning
- Ingen volymsbelastning för hjärtat



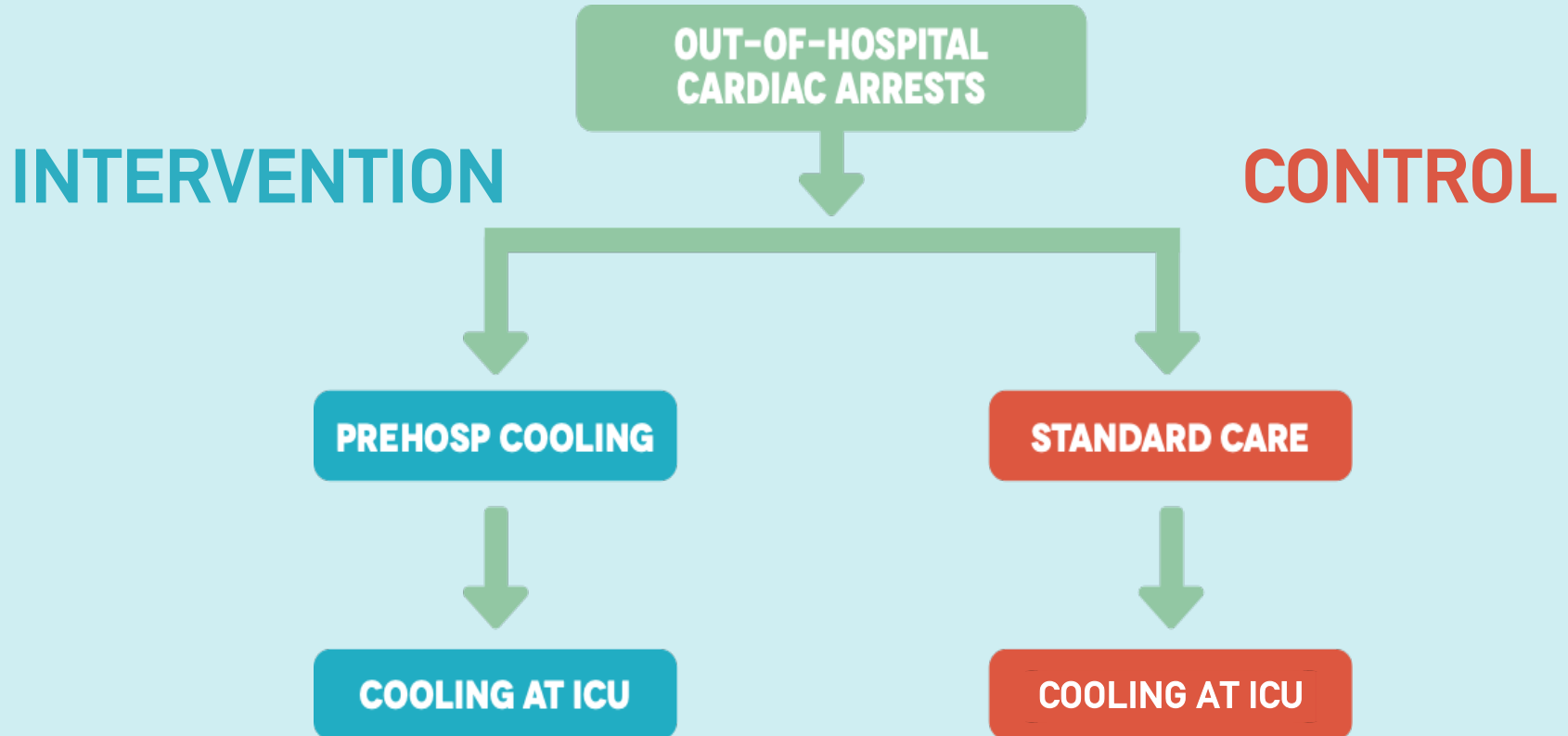


The RhinoChill™ IntraNasal Cooling System can be easily deployed during resuscitation efforts.

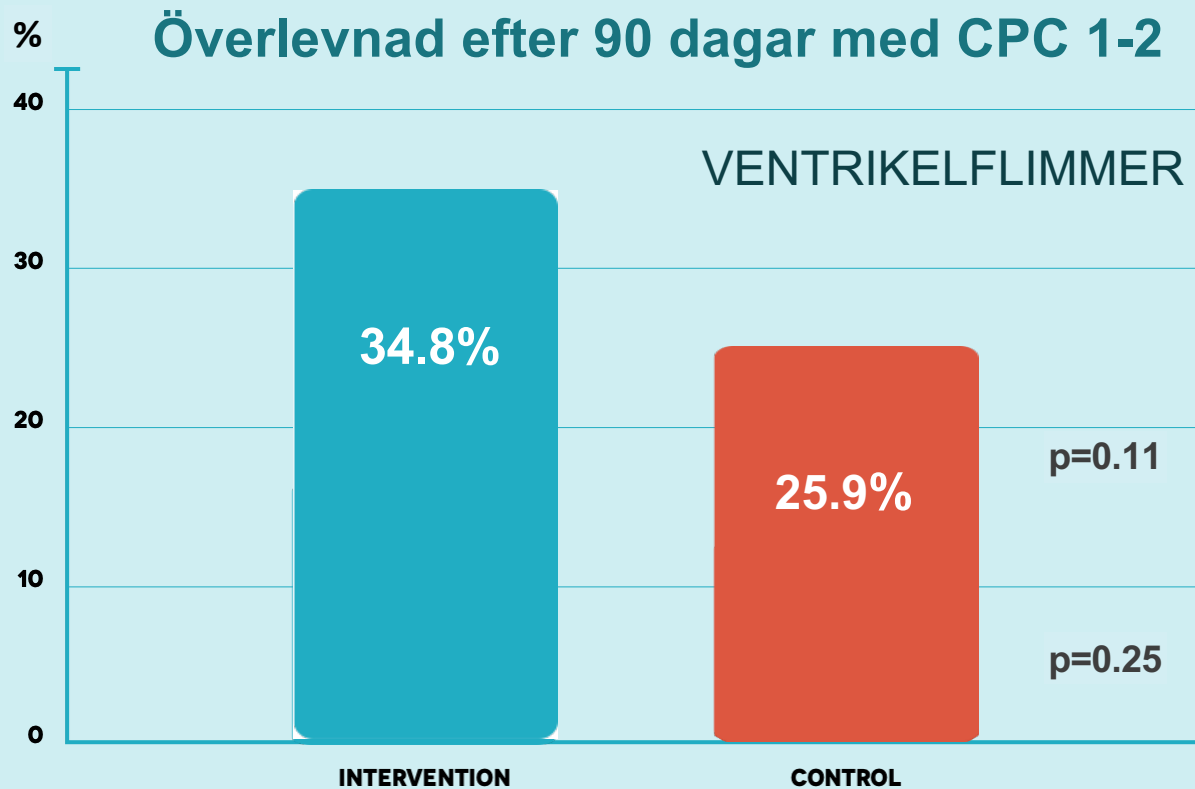
RhinoChill™ IntraNasal Cooling System

PRINCESS

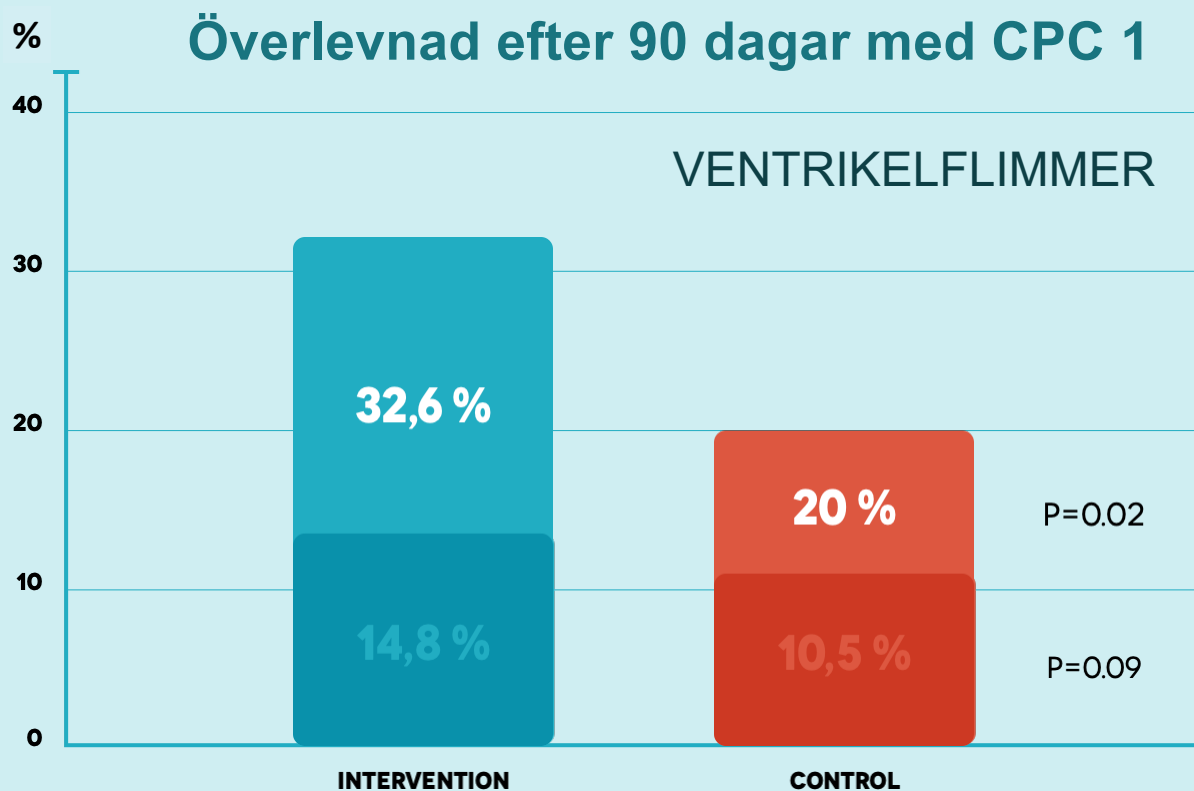
JAMA 2019



PRIMÄRT UTFALL



KOMPLETT ÅTERHÄMTNING





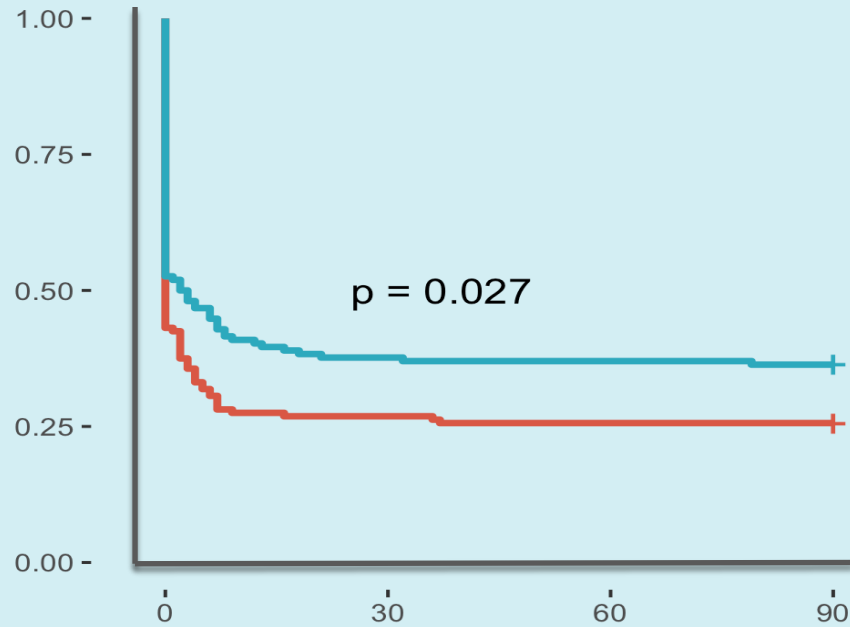
PRINCE OCH PRINCESS, 858 PATIENTER

POOLAD ANALYS BASERAT PÅ INITIAL RYTM

KAPLAN MEIER CURVE

ÖVERLEVNAD EFTER 90 DAGAR MED CPC 1-2

VF



36.4%, intervention

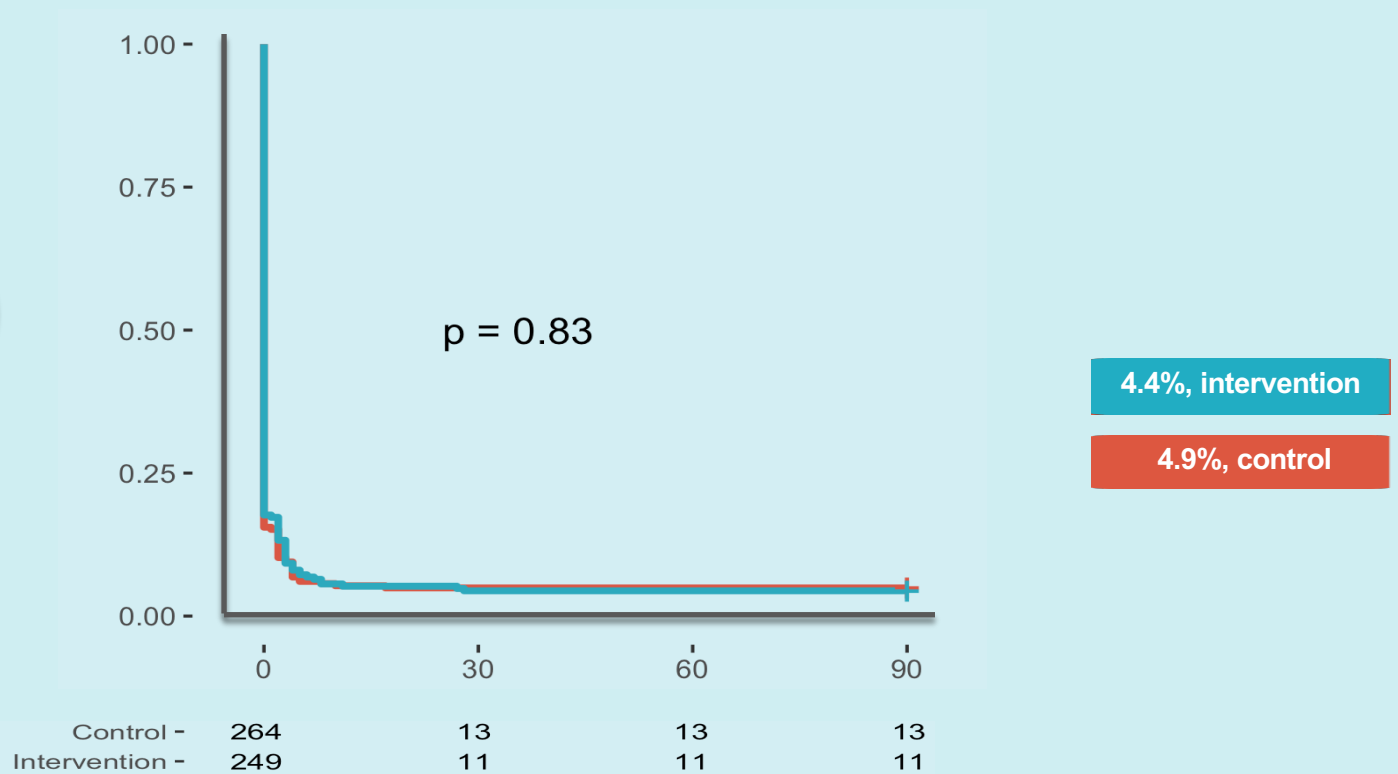
25.6%, Kontroll

Control -	160	43	41	41
Intervention -	154	58	57	56

KAPLAN MEIER CURVE

ÖVERLEVNAD EFTER 90 DAGAR MED CPC 1-2

ICKE VF



HYPOTES:

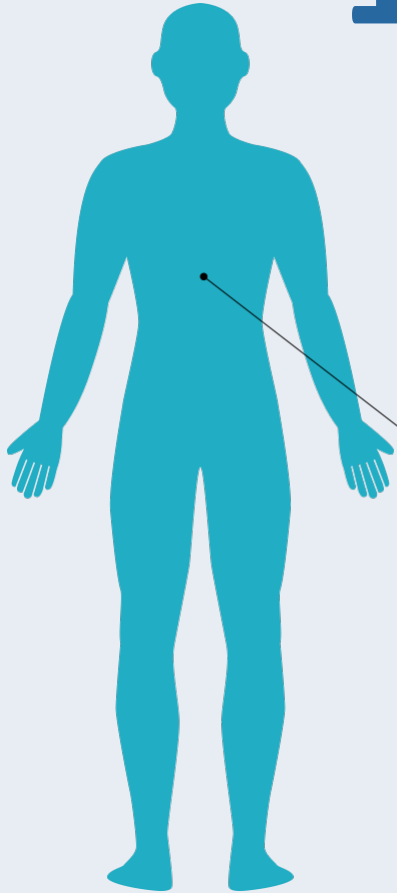
Tidigt påbörjad prehospital hypotermibehandling hos hjärtstoppspatienter med VF ökar överlevnaden med komplett neurologisk återhämtning jämfört med normotermi.

PRINCESS2

Studiens sponsor Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Huvudprövare Per Nordberg

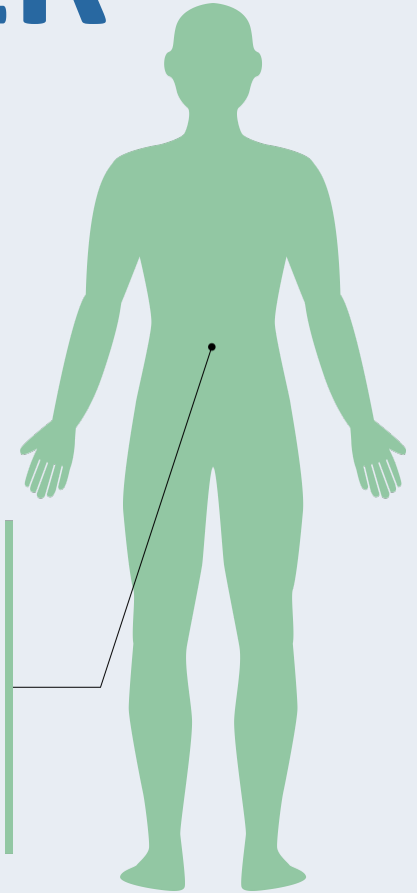
1000 PATIENTER



Inklusionskriterier

Defibrillerbar rytm

Ålder ≥ 18 år



Exklusionskriterier

Ålder ≥ 80 år

Uppenbar icke kardiell orsak

INTERVENTION

A-HLR + kyla på platsen för hjärtstoppet

Standardiserat IVA-protokoll

- Hypotermi till 33°C i 24 timmar
- Feberkontroll i 72 hours
- Standardiserad prognostisering

KONTROLL

A-HLR på platsen för hjärtstoppet

Standardiserat IVA-protokoll

- Feberkontroll i 72 timmar
- Standardiserad prognostisering

OUTCOME

Primärt utfall :

- 90-dagarsöverlevnad med komplett neurologisk återhämtning (mRs 0-1.)

Sekundära utfall :

- Inlagd levande på sjukhus
- Utskriven levande
- 90-dagarsöverlevnad

STUDY SITES



TIDSPLAN PRINCESS II

- Internationell styrgrupp februari 2022
- Medel Hjärtlungfonden november 2022.
- ALF-medel 2023-2025
- Etikgodkännande Sverige december 2022
- Godkännande Läkemedelsverket februari 2023
- Etikprocesser i Tyskland, Österrike, Belgien, Slovenien, Spanien, Italien, US
- Svenska studieorter (Stockholm, Uppsala, Umeå)
- Studiestart Q1 2024

ETT SAMARBETSPROJEKT

Vi vill genom projektet lyfta forskningssamarbetet mellan Karolinska Institutet och Caphio läkarbilar.

- Stor möjlighet till engagemang i vetenskap och meritering.
- Stor möjlighet att göra egna substudier kopplat till projektet
- Doktorandprojekt (Thomas Berthelsen)
- Meritering som post doc (Denise Bäckström).

Finansiering:

- Medel för att tillsätta/avdela en person på 50 % tid under hela studieperioden.
- Delfinansiering av studieansvarig på bilen
- Support med installation och allt som dyker upp (projektet finansierar).
- Ersättning per inkluderad patient på 3000-5000kr (detta är lite beroende av hur mycket vi får i forskningsanslag).

Mer information

Instruktionsfilm om studien

<https://www.youtube.com/watch?v=0elmPYV5sVk>

Hemsida med studiedokument

www.princess2.org

Kylustrustningen



Utrustningen - RhinoChill

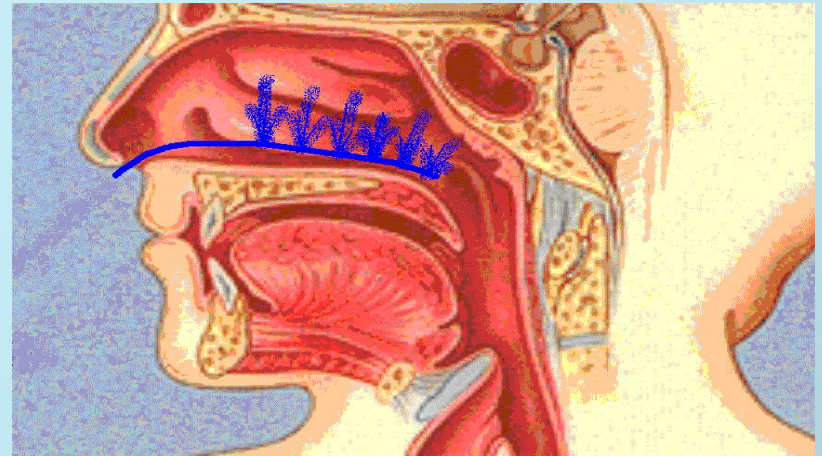
RhinoChill består av fyra komponenter:

- Luft eller syrgas för att leverera kylmediet
- En kontrollenhet som kontrollerar flödet
- En 1 liters flaska med kylmedium
- En näskateter för att leverera aerosolen
- Gasflödet är 20, 40 eller 60 liter/min. Standard vid induktion är 40 l/min.
- 900 liter gas räcker i ca 22 minuter. Kylmediet räcker ca 30 minuter.



Näskatetern

- Katetern ser ut som en syrgasgrimma, men med längre skänklar
- Den sätts in i patientens näsa och riktas rakt bakåt mot öronen. Sprayportar är riktade uppåt och nasofarynx kyls till ca 2°C

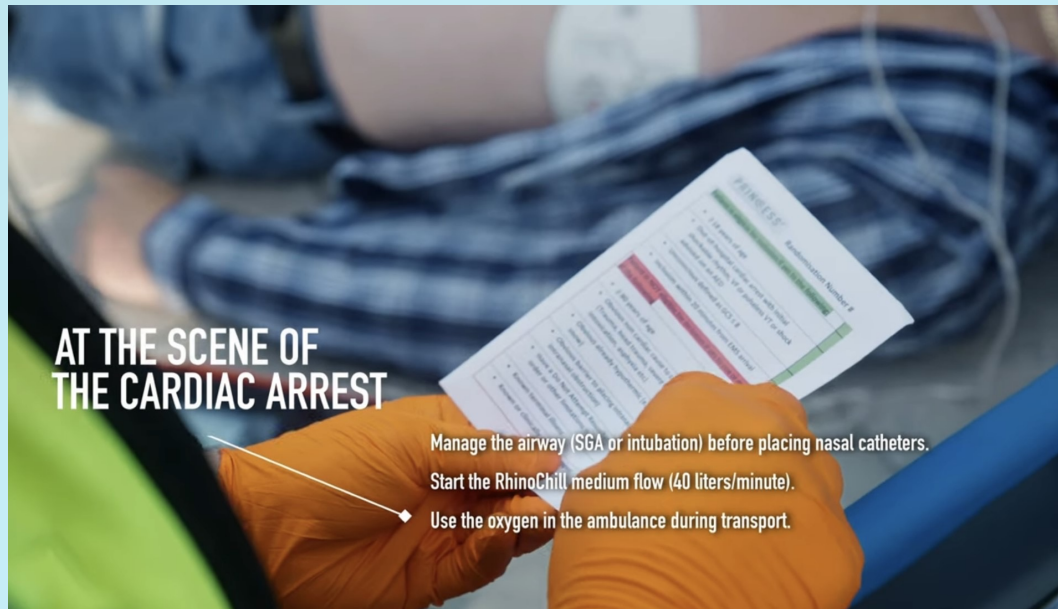


Biverkningar

- Vitnad nästipp
- Näsblödning
- Periorbitalt ödem

- Inga allvarliga biverkningar rapporterade

Inklusions- och Exklusionskriterier



Inklusionskriterier

- Ålder 18-79 år
- Hjärtstopp med initial defibrillerbar rytm.
- Medvetslös (GCS \leq 8)
- Inklusion inom 20 minuter från första ambulansenhets ankomst.

Inklusion kan göras både intra-arrest och efter ROSC!

PRINCESS²

ULTRAFAST HYPOTHERMIA IN CARDIAC ARREST

Inklusionskriterier (JA på samtliga)	
• Ålder 18-79 år	
• Initialt defibrillerbar rytm	
• Medvetslös (GCS \leq 8)	
• Inklusion inom 20 min från ambulansens ankomst (första enheten)	
<i>Inklusion kan göras både intra-arrest och efter ROSC</i>	

Exklusionskriterier (JA till en eller flera)	
• Uppenbart icke-kardiellt hjärtstopp	
• Uppenbart redan hypoterm	
• Uppenbart hinder att placera intranasal kateter (ex intranasal obstruktion)	
• Behandlingsbegränsningar (tex EJ HLR)	
• Känd terminal sjukdom	
• Graviditet	

Exklusionskriterier

- ≥ 80 år
- Uppenbart icke kardiell genes till hjärtstoppet (trauma, asfyxi, drunkning eller intoxication)
- Uppenbart redan hypoterm (funnen i snö, kallt vatten etc)
- Uppenbart hinder att placera näskateter (intranasalt hinder)
- 0-HLR beslut eller andra behandlingsbegränsningar
- Känd terminal sjukdom
- Känd eller kliniskt uppenbar graviditet

PRINCESS²

ULTRAFAST HYPOTHERMIA IN CARDIAC ARREST

Inklusionskriterier (JA på samtliga)

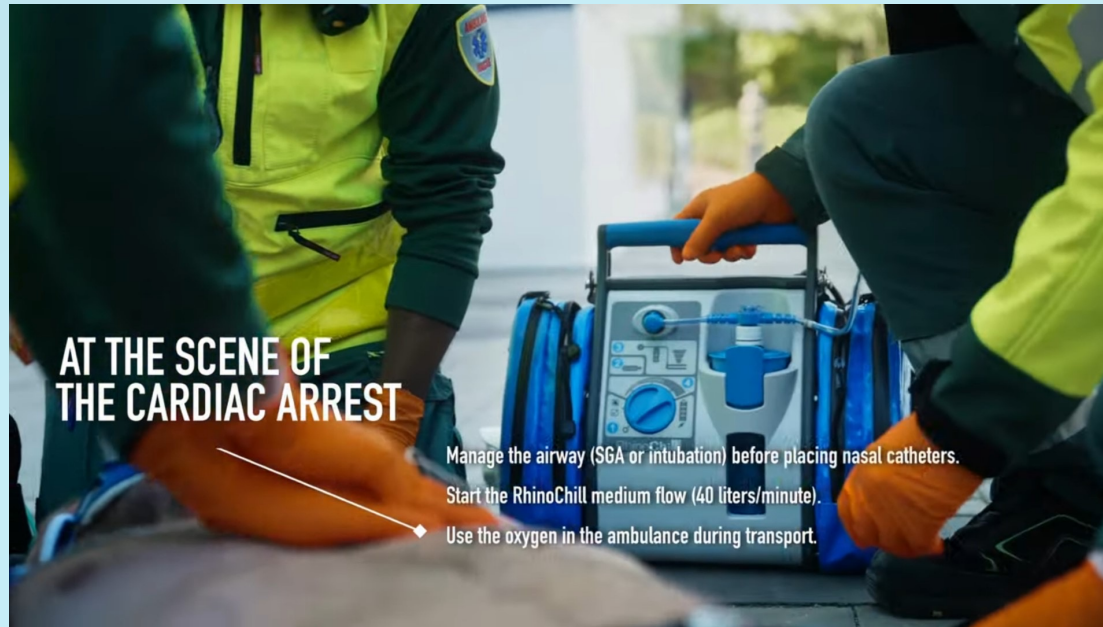
- Ålder 18-79 år
- Initialt defibrillerbar rytm
- Medvetslös (GCS ≤ 8)
- Inklusion inom 20 min från ambulansens ankomst (första enheten)

Inklusion kan göras både intra-arrest och efter ROSC

Exklusionskriterier (JA till en eller flera)

- Uppenbart icke-kardiellt hjärtstopp
- Uppenbart redan hypoterm
- Uppenbart hinder att placera intranasal kateter (ex intranasal obstruktion)
- Behandlingsbegränsningar (tex EJ HLR)
- Känd terminal sjukdom
- Graviditet

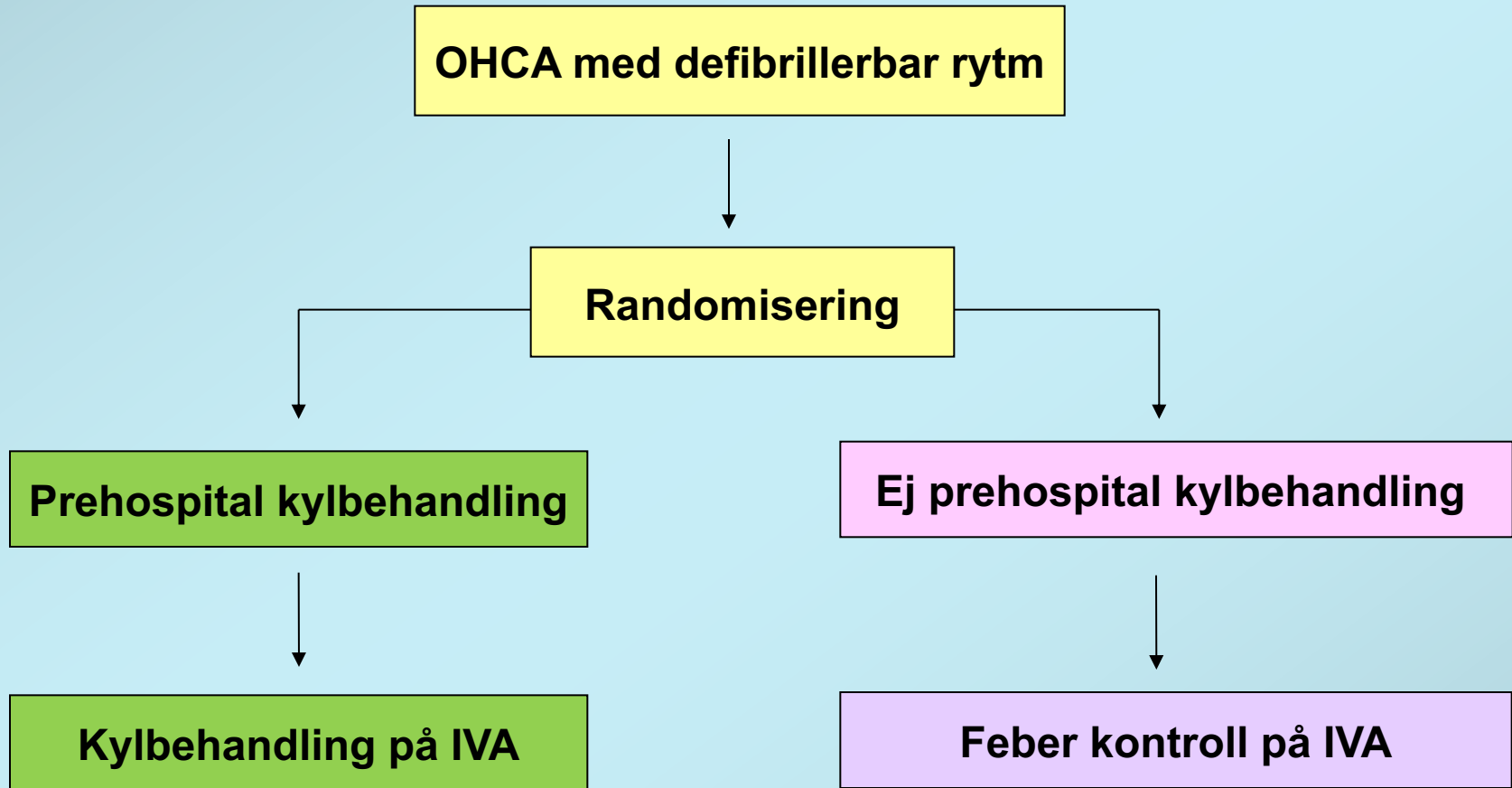
Prehospital Randomiseringsförfarande



Tidig kylning - Intra arrest

- Målet är att starta kylbehandling så fort som möjligt, helst intra arrest!
- Vänta inte på ROSC innan randomisering. Målet är att starta så tidigt som möjligt!
- Resultaten från PRINCE och PRINCESS är alla intraarrest men i PRINCESS 2 kan även patienter inkluderas post-ROSC.

PRINCESS 2 - Flöde



Initial defibrillerbar rytm

Säkra luftväg – ETI/LMA

Inklusion / Exklusion

Randomisera

Interventiontionsgrupp - Kylning

Kontrollgrupp – Ej kylning

Näskateter in – påbörja kylning

Följ Arbetsblad och notera tider

Följ Arbetsblad och notera tider

**- Koppla över till O2 i Ambulans
- Spänn fast RhinoChill**

**- Förvarna som PRINCESS 2-patient
- Avlämning på NKS alt. SÖS**

Vid lastning och under transport

- Sedvanlig A-HLR med minimala HLR-avbrott - LUCAS
- Behåll kylbehandling hela tiden
- Korta pauser är tillåtet av praktiska skäl (omöjligt att behålla kylning p.g.a trappor eller andra skäl)
- Koppla över RhinoChill till ambulansens syrgasuttag
- Fäst RhinoChill i ambulans enl. kommande rutin
- Transport till NKS alt SÖS
- Påtala **"PRINCESS 2-studiepatient"** i förvarningen



På sjukhuset

Akutmottagning

- Sedvanlig rapport och var noga med att rapportera att detta är en studiepatient + överlämna ett av korten ur Randomiseringskuvertet.
- Behåll en obruten kylkedja
- Om akuten har en egen RhinoChill, koppla över flaskan och katetern till denna - låt katetern sitta i patientens näsa.
- Assistera akutens personal om nödvändigt - ni har mer vana av studien.
- Behåll RhinoChill till systemisk kylning är startad



Efter avlämning på sjukhus: - Scanna QR-kod och fyll i CRF



PRINCESS²

ULTRAFast HYPOTHERMIA IN CARDIAC ARREST

Plats för patientID

Kortet medföljer
patienten

Randomized to:

Standard Care

Center:

Stockholm

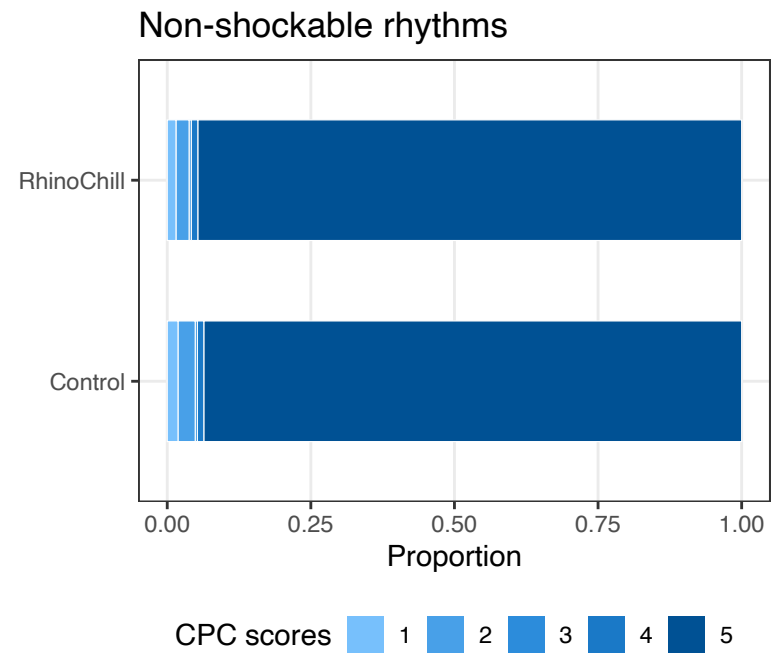
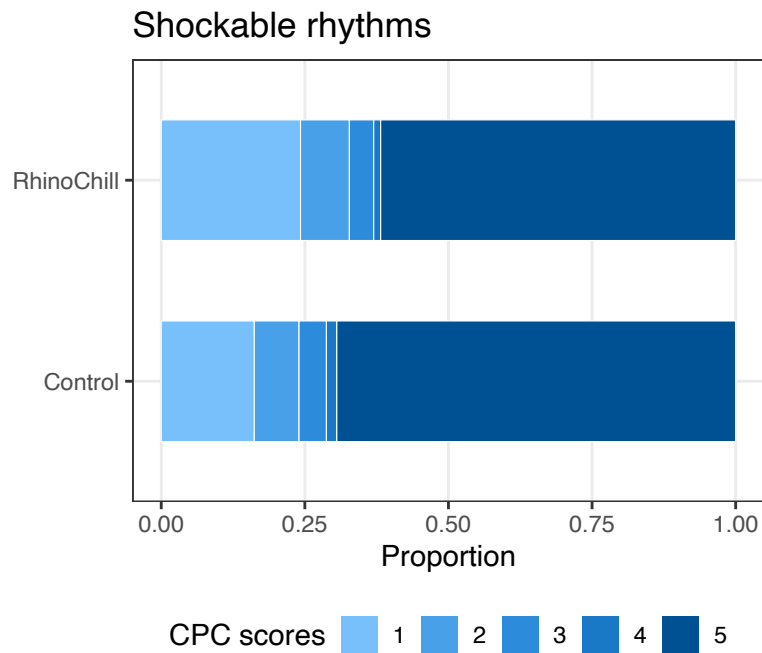
Randomization number:

003

Prehospital CRF (inrapportering av data)

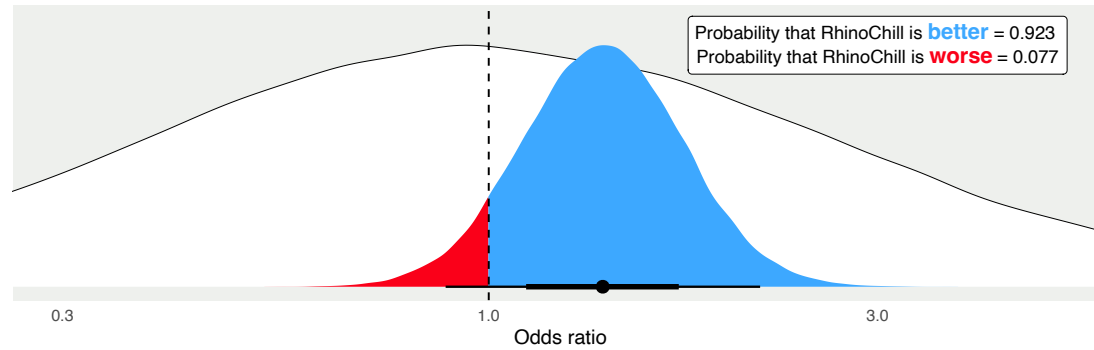
Martin Jonsson

CPC vid utskrivning



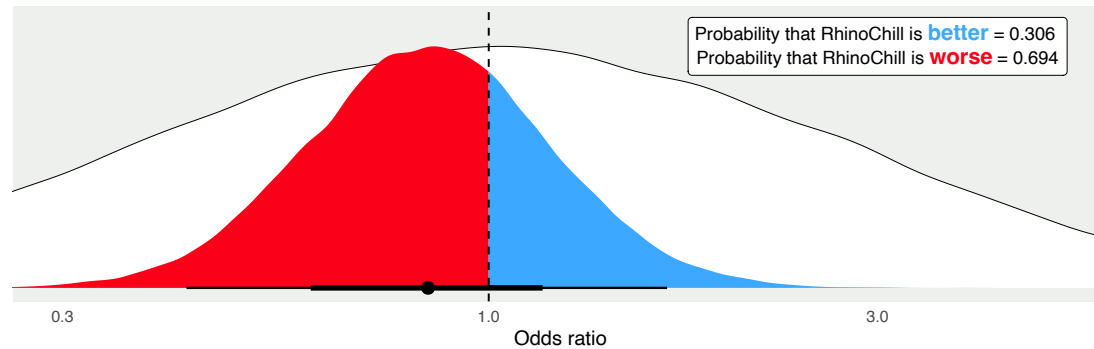
Patients with shockable rhythms

Posterior distribution after using neutral prior [normal(0, 1)]



Patients with non-shockable rhythms


Posterior distribution after using neutral prior [normal(0, 1)]



Randomiseringskort

PRINCESS²
ULTRAFAST HYPOTHERMIA IN CARDIAC ARREST

Scan for eCRF



https://redcap.link/princess_2

Randomized to:

Center:

Randomization number:

11:27
◀ Kamera

PRINCESS²
ULTRAFAST HYPOTHERMIA IN CARDIAC ARREST

Randomization

Please complete the eCRF below

Center

* must provide value

Stockholm

Freiburg

Vienna




Brussels

Ljubljana

Milano

reset

AA redcap.ki.se

< >   



**Karolinska
Institutet**

Länkar

- Hemsidan: www.princess2.org (här ligger alla studiedokument)
- En mer ingående presentation av utrustningen: [How to use RhinoChill! – YouTube](#)
- PRINCESS2-film på Youtube:
https://youtu.be/0elmPYV5sVk?si=t4Aka_G0iX4D_ISY

Frågor?



PRINCESS²

The logo for PRINCESS² features the word in a bold, blue, sans-serif font. The letter 'O' is replaced by a circular icon containing a stylized brain with a snowflake-like branching pattern, symbolizing hypothermia or cryopreservation.

ULTRAFAST HYPOTHERMIA IN CARDIAC ARREST

