

LINEE GUIDA EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL 2021

Versione originale tradotta con integrazioni a cura
di Italian Resuscitation Council

CAPITOLO 7

TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE



**EUROPEAN
RESUSCITATION
COUNCIL**



IRC

Italian
Resuscitation
Council



SIAARTI

PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER



RESUSCITATION

RIVISTA UFFICIALE DI EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL

Associato con American Heart Association, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Resuscitation Council of Southern Africa e Japanese Resuscitation Council

COPYRIGHT DECLARATION

@European and Italian Resuscitation Council 2021. All rights reserved. No parts of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior written permission of the ERC.

Disclaimer: The knowledge and practice in cardiopulmonary resuscitation is evolving constantly. The information provided in these Guidelines is for educational and informational purposes only. This information should not be used as a substitute for the advice of an appropriately qualified and licensed healthcare provider. Where appropriate, the authors, the editor and the publisher of these Guidelines urge users to consult a qualified healthcare provider for diagnosis, treatment and answers to their personal medical questions. The authors, the editor and the publisher of these Guidelines cannot guarantee the accuracy, suitability or effectiveness of the treatments, methods, products, instructions, ideas or any other content contained herein. The authors, the editor and/or the publisher of these Guidelines cannot be liable in any way for any loss, injury or damage to any person or property directly or indirectly related in any way to the use of these Guidelines.

TRANSLATION DECLARATION

This publication is a translation of the original ERC Guidelines 2021. The translation is made by and under supervision of the Italian Resuscitation Council: solely responsible for its contents.

If any questions arise related to the accuracy of the information contained in the translation, please refer to the English version of the ERC Guidelines which is the official version of the document.

Any discrepancies or differences created in the translation are not binding to the European Resuscitation Council and have no legal effect for compliance or enforcement purposes.

@European e Italian Resuscitation Council 2021. Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, immagazzinata in un sistema informatico o trasmessa in qualsiasi forma o tramite qualsiasi modalità, elettronica, meccanica, fotostatica, registrata o altro, senza la preventiva autorizzazione scritta di ERC. Liberatoria: La conoscenza e la prassi della Rianimazione Cardiopolmonare è in continua evoluzione. Le informazioni fornite dalle presenti Linee Guida hanno scopo educativo/formativo e informativo. Queste informazioni non devono essere utilizzate in sostituzione di un parere qualificato da parte di uno specialista sanitario. Se necessario, gli autori, l'editore responsabile e la casa editrice delle presenti Linee Guida raccomandano gli utenti a consultare uno specialista in merito alla diagnosi, adeguata terapia o trattamento e risposte ai quesiti riguardanti la propria salute. Gli autori, l'editore responsabile e la casa editrice delle presenti Linee Guida non possono garantire l'adeguatezza, appropriatezza e l'efficienza dei trattamenti, metodi, prodotti, istruzioni, idee o qualsiasi altro contenuto del presente volume.

Gli autori, l'editore responsabile e la casa editrice delle presenti Linee Guida non si assumono alcuna responsabilità per eventuali lesioni, danni o perdite a persone, cose o proprietà come effetto diretto o indiretto dell'uso delle presenti Linee Guida.

Questo volume è una traduzione delle Linee Guida originali ERC 2021. La traduzione è stata effettuata da, e sotto la supervisione, di Italian Resuscitation Council, l'unico responsabile del contenuto del presente volume.

In merito alle questioni relative all'accuratezza delle informazioni contenute in questa traduzione, si invita a consultare la versione in lingua inglese delle Linee guida ERC, che rappresenta la versione ufficiale del documento.

Qualsiasi differenza o discrepanza, risultante dalla traduzione non è vincolante per European Resuscitation Council e non ha nessun effetto legale a livello esecutivo o di conformità

Traduzione e revisione dell'edizione Italiana a cura di Italian Resuscitation Council



European Resuscitation Council vzw
Emile Vanderveldelaan 35, BE-2845 Niel, Belgium
T +32 3 246 46 66
E info@erc.edu
W www.erc.edu



Italian Resuscitation Council
Via Della Croce Coperta, 11 - 40128 Bologna
T 051.4187643 - F 051.4189693
E info@ircouncil.it
W www.ircouncil.it

Italian
Resuscitation
Council



Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e
Terapia Intensiva
Viale dell'Università, 11 - 00185 Roma
T 06.4452816 - F 06.4457444
E info@siaarti.it
W www.siaarti.it

SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

LINEE GUIDA EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL EUROPEAN
SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE 2021

TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE

2021 European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine.
<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.012>

JERRY P. NOLAN^{A,B,I,*}, CLAUDIO SANDRONI^{C,D,I}, BERND W. BÖTTIGER^E, ALAIN CARIOU^F,
TOBIAS CRONBERG^G, HANS FRIBERG^H, CORNELIA GENBRUGGE^{I,J}, KIRSTIE HAYWOOD^K,
GISELA LILJA^L, VE RONIQUE R.M. MOULAERT^M, NIKOLAOS NIKOLAOU^N, THERESA MARIERO
OLASVEENGEN^O, MARKUS B. SKRIFVARSS^P, FABIO TACCONE^Q, JASMEET SOAR^R

^aUniversity of Warwick, Warwick Medical School, Coventry CV4 7AL, UK

^bRoyal United Hospital, Bath, BA1 3NG, UK

^cDepartment of Intensive Care, Emergency Medicine and Anaesthesiology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Rome, Italy

^dInstitute of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

^eUniversity Hospital of Cologne, Kerpener Straße 62, D-50937 Cologne, Germany

^fCochin University Hospital (APHP) and University of Paris (Medical School), Paris, France

^gDepartment of Clinical Sciences, Neurology, Lund University, Skane University Hospital, Lund, Sweden

^hDepartment of Clinical Sciences, Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Lund University, Skane University Hospital, Lund, Sweden

ⁱAcute Medicine Research Pole, Institute of Experimental and Clinical Research (IREC) Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

^jEmergency Department, University Hospitals Saint-Luc, Brussels, Belgium

^kWarwick Research in Nursing, Room A108, Division of Health Sciences, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry CV4 7AL, UK

^lLund University, Skane University Hospital, Department of Clinical Sciences Lund, Neurology, Lund, Sweden

^mUniversity of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Rehabilitation Medicine, Groningen, The Netherlands

ⁿCardiology Department, Konstantopouleio General Hospital, Athens, Greece

^oDepartment of Anesthesiology, Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Norway

^pDepartment of Emergency Care and Services, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Finland

^qDepartment of Intensive Care, Hoˆpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Route de Lennik, 808, 1070 Brussels, Belgium

^rSouthmead Hospital, North Bristol NHS Trust, Bristol BS10 5NB, UK

* Corresponding author at: University of Warwick, Warwick Medical School, Coventry, CV4 7AL.

E-mail address: jerry.nolan@nhs.net (J.P. Nolan).

Traduttore delle LG Erik Roman Pognuz^a, Sonia D'Arrigo^b, Guglielmo Imbriaco^c

Revisione Alberto Cucino^d e Giuseppe Ristagno^e

^aSC Anestesia e Rianimazione - Azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina. Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche - Università degli studi di Trieste

^bUOC Rianimazione, terapia intensiva e tossicologia clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

^cInfermiere, Centrale Operativa 118 Emilia Est, AUSL di Bologna

^dUOC Anestesia e Terapia Intensiva 1 - Ospedale Santa Chiara, Azienda per i Servizi Sanitari Trento

^ePast President IRC, Università degli Studi di Milano La Statale



RIASSUNTO

L'European Resuscitation Council (ERC) e l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) hanno collaborato alla produzione di queste linee guida sul trattamento post rianimatorio negli adulti, basandosi sul Consenso Scientifico Internazionale sulla Rianimazione Cardiopolmonare con le Raccomandazioni per il Trattamento redatto nel 2020. Gli argomenti trattati includono la sindrome post-arresto cardiaco, la diagnosi della causa di arresto cardiaco, il controllo dell'ossigenazione e della ventilazione, la riperfusione coronarica, il monitoraggio e la gestione emodinamica, il controllo dello stato epilettico, il controllo della temperatura, la gestione generale del paziente in terapia intensiva, la prognosi, l'esito a lungo termine, la riabilitazione e la donazione d'organo.

INTRODUZIONE E SCOPO

Nel 2015, l'European Resuscitation Council (ERC) e l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) hanno collaborato alla produzione delle loro prime linee guida sul trattamento post-rianimatorio, pubblicandole congiuntamente su *Resuscitation* ed *Intensive Care Medicine*^{1,2}. Queste linee guida sul trattamento post-rianimatorio sono state ampiamente aggiornate nel 2020, includendo le evidenze scientifiche pubblicate a partire dal 2015. Gli argomenti trattati includono la sindrome post-arresto cardiaco, il controllo dell'ossigenazione e della ventilazione, i target emodinamici, la riperfusione coronarica, la gestione della temperatura target, il controllo dello stato epilettico, la prognosi, la riabilitazione e l'esito a lungo termine.

METODI

Una descrizione dettagliata del processo di sviluppo delle linee guida è riportata nel supplemento elettronico (*in inglese*).

IL PROCESSO DI REVISIONE CHE HA CONDOTTO AL CONSENSO INTERNAZIONALE SULL'EVIDENZA SCIENTIFICA

L'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR, www.ilcor.org) include rappresentanti di American Heart Association (AHA), European Resuscitation Council (ERC), Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC), Australian and New Zealand Committee on Resuscitation (ANZCOR), Resuscitation Council of Southern Africa (RCSA), Inter-American Heart Foundation (IAHF), e Resuscitation Council of Asia (RCA). Dal 2000 al 2015, i ricercatori dei Council membri di ILCOR hanno esaminato la letteratura scientifica prodotta, in cicli di 5 anni. Dopo la pubblicazione del Consenso Scientifico Internazionale sulla Rianimazione Cardiopolmonare (RCP) con le Raccomandazioni per il Trattamento redatto nel 2015 (CoSTR)³, ILCOR si è impegnata in un processo continuo di valutazione delle evidenze scientifiche, con la



priorità di revisione per i vari argomenti decisa dalle task force e con aggiornamenti dei CoSTR pubblicati annualmente⁴⁻⁶. Per il CoSTR del 2020, le sei task force di ILCOR hanno eseguito tre tipi di valutazione delle evidenze: la revisione sistematica, la scoping review (revisione di tipo esplorativo) e l'update delle evidenze; in totale sono stati rivisti 184 argomenti⁷. Si è concordato che soltanto le revisioni sistematiche (cioè quelle che hanno utilizzato la metodologia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)) potevano essere inserite come raccomandazioni nuove o modificate⁸. L'analisi dei dati di ciascuna revisione sistematica è stata presentata alla task force, che a sua volta ha prodotto una bozza del consenso con le raccomandazioni sul trattamento. In ciascuna raccomandazione di trattamento è stata indicata la forza della raccomandazione (raccomandato = raccomandazione forte, suggerito = raccomandazione debole) e la certezza delle evidenze. Le bozze dei CoSTR del 2020 sono state pubblicate sul sito web di ILCOR (ilcor.org) per un periodo di 2 settimane in cui si potevano commentare; successivamente le task force hanno completato la stesura delle indicazioni con le raccomandazioni di trattamento, che sono state poi pubblicate su Resuscitation e Circulation, così come il CoSTR 2020.

IL PROCESSO DI PRODUZIONE DELLE LINEE GUIDA DEL TRATTAMENTO POST-RIANIMATORIO CONDOTTO DA EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL E EUROPEAN SOCIETY FOR INTENSIVE CARE MEDICINE

Quindici esperti sono stati selezionati per far parte del gruppo di scrittura ERC-ESICM del trattamento post-rianimazione, in base alla loro esperienza, alla rappresentanza ERC-ESICM e alla diversità (di genere, di professione (medico e non-medico), e di origine geografica (Nord e sud Europa)).

Queste linee guida ERC-ESICM sul trattamento post-rianimazione nell'adulto sono basate principalmente sul capitolo del supporto avanzato delle funzioni vitali (ALS) del CoSTR 2020 e riportano il consenso tra i membri del gruppo di scrittura, che includeva rappresentanti di ERC e di ESICM (9). Quando ILCOR aveva già fornito le raccomandazioni di trattamento, queste sono state accettate da ERC e ESICM. In assenza di raccomandazioni ILCOR, le indicazioni ERC-ESICM si sono basate sulla revisione e discussione delle evidenze all'interno del gruppo di scrittura, fino al raggiungimento di un consenso. I responsabili del gruppo di scrittura hanno assicurato che ogni membro del gruppo avesse l'opportunità di presentare e discutere il proprio punto di vista ed hanno assicurato che la discussione fosse aperta a tutti e costruttiva. Tutte le discussioni hanno avuto luogo durante 8 videoconferenze su Zoom, della durata di 2 ore ciascuna, tenute tra gennaio 2020 e novembre 2020. Il consenso tra tutti i 15 membri del gruppo di scrittura è stato raggiunto per tutte le raccomandazioni di trattamento, utilizzando un processo aperto a tutti.

La bozza di queste linee guida è stata approvata dai membri del gruppo di scrittura del trattamento post-rianimazione prima della pubblicazione sul sito web di ERC per il commento pubblico tra



il 21 ottobre e il 5 novembre 2020. La possibilità di commentare è stata pubblicizzata su diversi social media (Facebook, Twitter) e attraverso il network di ERC che include 33 council nazionali. Nove persone provenienti da quattro paesi diversi hanno prodotto 25 commenti. Una di queste persone non era un sanitario (laico). La revisione di questi commenti ha portato a 8 cambiamenti.

RIASSUNTO DEI CAMBIAMENTI CHIAVE

Il riassunto dei cambiamenti principali rispetto alle Linee guida ERC-ESICM del 2015 sul trattamento post-rianimazione, sono indicati in *Tabella 1*.

TABELLA 1 - RIASSUNTO DELLE MODIFICHE SUL TRATTAMENTO POST-RIANIMATORIO RISPETTO ALLE LINEE GUIDA DEL 2015

LINEE GUIDA 2015	LINEE GUIDA 2021	RAZIONALE
<p>Angiografia coronarica È ragionevole discutere e prendere in considerazione una valutazione in laboratorio di emodinamica in emergenza in seguito a ROSC in pazienti ad alto rischio di arresto cardiaco da causa coronarica.</p>	<p>Nei pazienti con ROSC dopo OHCA in assenza di elevazione del tratto ST all'elettrocardiogramma, la valutazione in laboratorio di emodinamica in emergenza deve essere presa in considerazione qualora venga stimata una elevata probabilità di occlusione coronarica acuta (ad esempio, pazienti con instabilità emodinamica e/o elettrica).</p>	<p>Uno studio randomizzato controllato non ha mostrato differenza nella sopravvivenza a 90 giorni in pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero da FV senza elevazione del tratto ST all'elettrocardiogramma allocati ad angiografia coronarica immediata o tardiva.¹⁰ Le recenti linee guida ESC indicano che "l'angiografia tardiva, al contrario di quella precoce, dovrebbe essere considerata per i pazienti emodinamicamente stabili senza elevazione del tratto ST rianimati con successo dopo arresto cardiaco extraospedaliero".¹¹</p>
<p>Target pressori Ottimizzare la pressione arteriosa media per ottenere un adeguato output urinario (1mL/kg/h) e la normalizzazione o la riduzione dei livelli plasmatici dei lattati, considerando i valori pressori normali del paziente, le cause dell'arresto cardiaco e la gravità di eventuali disfunzioni cardiache.</p>	<p>Evitare l'ipotensione (<65 mmHg). Ottimizzare la MAP per ottenere un adeguato output urinario (>0.5mL/kg/h) e la normalizzazione o la riduzione dei lattati.</p>	<p>Diversi studi mostrano che l'ipotensione (<65 mmHg) è associata a outcome scadenti. Nonostante sia stato definito un valore soglia di pressione, i target ottimali di MAP richiederanno probabilmente di essere individualizzati su ciascun paziente.</p>
<p>Trattamento delle convulsioni Trattare le convulsioni con sodio valproato, levetiracetam, fenitoina, benzodiazepine, propofol o barbiturici.</p>	<p>Per il trattamento delle convulsioni in seguito ad arresto cardiaco suggeriamo l'utilizzo di levetiracetam o sodio valproato come farmaci antiepilettici di prima scelta, in aggiunta a sedativi.</p>	<p>Un recente trial ha riportato che valproato, levetiracetam e fosfenitoina sono ugualmente efficaci per terminare gli stati convulsivi epilettici ma la fosfenitoina ha causato un numero maggiore di episodi ipotensivi.¹²</p>



<p>Controllo della temperatura (TTM)</p> <ul style="list-style-type: none">• Mantenere una temperatura costante tra 32° C e 36°C nei pazienti in cui è utilizzata una strategia di controllo della temperatura (raccomandazione forte, qualità delle prove moderata)• Non è noto se alcune sottopopolazioni di pazienti con arresto cardiaco possano beneficiare di temperature più basse (32°-34°C) o più alte (36°C). Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire questo punto.• Il TTM è raccomandato per pazienti adulti vittime di OHCA con ritmo iniziale defibrillabile che rimangono incoscienti dopo il ROSC (raccomandazione forte, qualità delle prove bassa).• Il TTM è suggerito per pazienti adulti vittime di OHCA con ritmo iniziale non defibrillabile che rimangono incoscienti dopo il ROSC (raccomandazione debole, qualità delle prove molto bassa).• Il TTM è suggerito per pazienti adulti vittime di arresto cardiaco intraospedaliero con qualsiasi ritmo di esordio che rimangono incoscienti dopo il ROSC (raccomandazione debole, qualità delle prove molto bassa).• In caso di utilizzo di TTM, si suggerisce che la durata sia almeno di 24 ore (raccomandazione debole, qualità delle prove molto bassa).	<ul style="list-style-type: none">• È raccomandato l'utilizzo di TTM per pazienti adulti vittime di arresto cardiaco in sede extra e intraospedaliera (con qualsiasi ritmo di esordio) che rimangono incoscienti dopo ROSC.• Mantenere la temperatura target a un valore costante tra 32° C e 36° C per almeno 24 ore.• Evitare la febbre (>37.7° C) per almeno 72 ore dopo il ROSC nei pazienti che rimangono comatosi.	<p>Un recente studio randomizzato controllato su pazienti vittime di OHCA e IHCA con ritmo iniziale non defibrillabile ha riportato una maggiore percentuale di pazienti sopravvissuti con buon esito neurologico se trattati con TTM a 33°è C rispetto a 37° C.¹³ Questi risultati hanno consentito di estendere la raccomandazione all'utilizzo di TTM a tutti i ritmi e tutte le sedi di arresto cardiaco.</p> <p>La definizione di febbre (>37.7° C) è in linea con quella utilizzata nello studio TTM2.¹⁴</p>
--	---	---



<p>Gestione generale in terapia intensiva</p> <p>Farmaci a breve durata di azione (ad esempio propofol, alfentanil, remifentanil) consentono una valutazione neurologica e una prognosi più rapida e affidabile. In seguito a ROSC mantenere i livelli di glucosio ematico inferiori a 180 mg/dL (<10mMol/L) e evitare episodi di ipoglicemia.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Utilizzare sedativi e oppioidi a breve durata di azione• Evitare l'utilizzo routinario di bloccanti neuromuscolari nei pazienti sottoposti a TTM; il loro utilizzo può essere considerato in caso di brivido severo durante TTM.• Somministrare routinariamente un trattamento profilattico per l'ulcera da stress nei pazienti vittima di arresto cardiaco.• Attuare profilassi per la trombosi venosa profonda• Mantenere un livello di glucosio ematico tra 140 e 180 mg/dL (7.8-10mmol/L) attraverso infusione continua di insulina se necessari; evitare episodi di ipoglicemia <70mg/dL (<4 mmol/L).• Iniziare nutrizione enterale a basso dosaggio (trofico) durante TTM e aumentare il dosaggio dopo il riscaldamento, se indicato. Se la temperatura target durante TTM è di 36° C, la velocità di somministrazione della nutrizione enterale trofica può essere incrementata precocemente.• La somministrazione routinaria di antibiotici a scopo profilattico non è raccomandata.	<p>Le linee guida del 2015 includono un numero molto limitato di indicazioni sulla gestione generale dei pazienti in terapia intensiva.</p> <p>Nel 2020 sono state formulate una serie di indicazioni di buona pratica basate principalmente su dati relativi ad altri gruppi di pazienti critici.</p>
<p>Prognosi</p> <p>L'algoritmo prognostico è applicabile a tutti i pazienti che rimangono comatosi con risposta motoria assente o in estensione a 72 ore dal ROSC. A questo intervallo di tempo vengono anche considerati i risultati dei primi test prognostici.</p> <p>Uno o entrambi i seguenti indica una elevata probabilità di un outcome scadente (FPR <5%, IC 95%).</p> <ul style="list-style-type: none">• Assenza di riflessi pupillari o corneali• Assenza di onde N20 SSEP bilateralmente• Due o più dei seguenti valori indica la probabilità di outcome scadente:• Stato mioclonico a ≤48h dopo il ROSC• Elevati livelli di NSE• Non reattivo e burst-suppression o stato epilettico all'esame EEG• Danno anossico diffuso all'esame TAC/RM dell'encefalo	<p>In un paziente comatoso con M ≤3 a 72h dal ROSC, in assenza di elementi confondenti, la presenza di due o più dei seguenti valori indica la probabilità di outcome scadente:</p> <ul style="list-style-type: none">• Assenza di riflessi pupillari o corneali a 72h• Assenza di onde N20 SSEP bilateralmente a 24h• Pattern elettrografici altamente maligni (suppressed background o burst-suppression) a >24h• NSE >60µg/L a 48 e/o 72h• Mioclono a 72h• Un diffuso ed esteso danno anossico all'esame TAC/RM dell'encefalo	<p>Successivamente alle linee guida del 2015 è stato pubblicato un considerevole numero di studi sulla prognosi. Una recente revisione sistematica ha identificato 94 studi che includevano oltre 30000 pazienti, tutti pubblicati da gennaio 2013.¹⁵</p> <p>L'algoritmo prognostico a due stadi proposto dalle linee guida 2015 è stato semplificato in modo da considerare la probabilità di outcome scadente in presenza di due o più degli elementi riportati. L'algoritmo è valido per pazienti comatosi con una risposta motoria ≤3 alla scala di Glasgow (rispetto a ≤2 delle linee guida 2015). È stato definito un valore soglia per gli NSE. I tracciati EEG di con ritmo di fondo soppresso e burst-suppression sono gli indicatori predittivi di scarso outcome neurologico più rilevanti. Al contrario, recenti studi hanno mostrato che l'assenza di reattività all'EEG è associata in maniera contraddittoria a uno scarso outcome neurologico.</p> <p>Sugeriamo di utilizzare la terminologia ACNS 2021 in fase di valutazione di questi schemi, per garantire una identificazione univoca.</p>



<p>Riabilitazione Il monitoraggio di follow-up dovrebbe essere organizzato in maniera sistematica e seguito da un medico o un infermiere specializzato. Deve includere almeno i seguenti aspetti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening per deficit cognitivi • Screening per disturbi della sfera emotiva • Fornire informazioni 	<p>Eseguire una valutazione funzionale dei disturbi fisici e psichici prima della dimissione dall'ospedale, per identificare precocemente eventuali necessità riabilitative, facendo riferimento a un centro di riabilitazione se necessario.</p> <p>Organizzare percorsi di follow-up per tutti pazienti sopravvissuti all'arresto cardiaco entro 3 mesi dalla dimissione dall'ospedale, includendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening per deficit cognitivi • Screening per disturbi della sfera emotiva e fatigue • Fornire informazioni e supporto ai sopravvissuti e ai membri della famiglia 	<p>Nel gruppo di stesura delle linee guida 2021 sono presenti 3 autori con esperienza su esiti a lungo termine e riabilitazione dopo arresto cardiaco, rispetto a uno solo nel 2015.</p> <p>Le linee guida 2021 riconoscono l'importanza della sopravvivenza dopo arresto cardiaco e includono maggiore enfasi sulla valutazione funzionale dei deficit fisici e psichici prima della dimissione e sul follow-up a lungo termine e la riabilitazione.</p> <p>Le raccomandazioni presenti in questa sezione sono tutte indicazioni di buona pratica.</p>
<p>Centri per l'arresto cardiaco Nessuna raccomandazione specifica.</p>	<p>Per i pazienti adulti vittime di OHCA non traumatico prendere in considerazione il trasporto presso un centro specifico per il trattamento dell'arresto cardiaco, sulla base dei protocolli locali.</p>	<p>Un documento di consenso formulato da esperti e pubblicato da diverse organizzazioni europee, incluse la Association of Acute Cardiovascular Care (ACVA) of the European Society of Cardiology (ESC), ERC e ESICM, definisce che i requisiti minimi per un centro per l'arresto cardiaco sono la disponibilità 24/7 di un laboratorio di emodinamica, un servizio di pronto soccorso, una terapia intensiva e servizi di diagnostica (come ecocardiografia, TAC e RM).¹⁶</p> <p>Sulla base delle evidenze derivate da una revisione sistematica, ILCOR suggerisce, dove possibile, che i pazienti adulti vittime di arresto cardiaco extraospedaliero di origine non traumatica vengano assistiti in centri per l'arresto cardiaco.¹⁷</p>
<p><i>ACNS American Clinical Neurophysiology Society; TAC tomografia assiale computerizzata; ESC European Society of Cardiology; EEG elettroencefalogramma; FPR tasso di falsi positivi (false positive rate); ILCOR International Liaison Committee on Resuscitation; IHCA arresto cardiaco intraospedaliero (in-hospital cardiac arrest); MAP pressione arteriosa media (mean arterial pressure); RMN risonanza magnetica; NSE enolasi neurone specifica; OHCA arresto cardiaco extraospedaliero (out-of-hospital cardiac arrest); ROSC ritorno alla circolazione spontanea (return of spontaneous circulation); SSEP potenziali evocati somato-sensoriali (somatosensory evoked potential); TTM controllo della temperatura target (targeted temperature management); FV fibrillazione ventricolare.</i></p>		



I messaggi chiave di questo capitolo sono riportati in *Figura 1*.



◆ *Figura 1: Messaggi-chiave relativi Assistenza post-rianimazione - Linee-Guida 2021*



LINEE GUIDA SINTETICHE PER LA PRATICA CLINICA

Questa sezione include soltanto un riassunto delle raccomandazioni principali. L'evidenza sottostante ogni raccomandazione è dettagliata nella sezione "evidenza alla base delle linee guida".

TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE IMMEDIATO

- Il trattamento post-rianimazione inizia immediatamente dopo il ROSC sostenuto, indipendentemente dal luogo in cui avviene (*Figura 2*).
- Nel caso di un arresto cardiaco extraospedaliero (OHCA) va considerato il trasporto verso un centro avanzato per il trattamento dell'arresto cardiaco (cardiac arrest center).

DIAGNOSI DELLA CAUSA DI ARRESTO CARDIACO

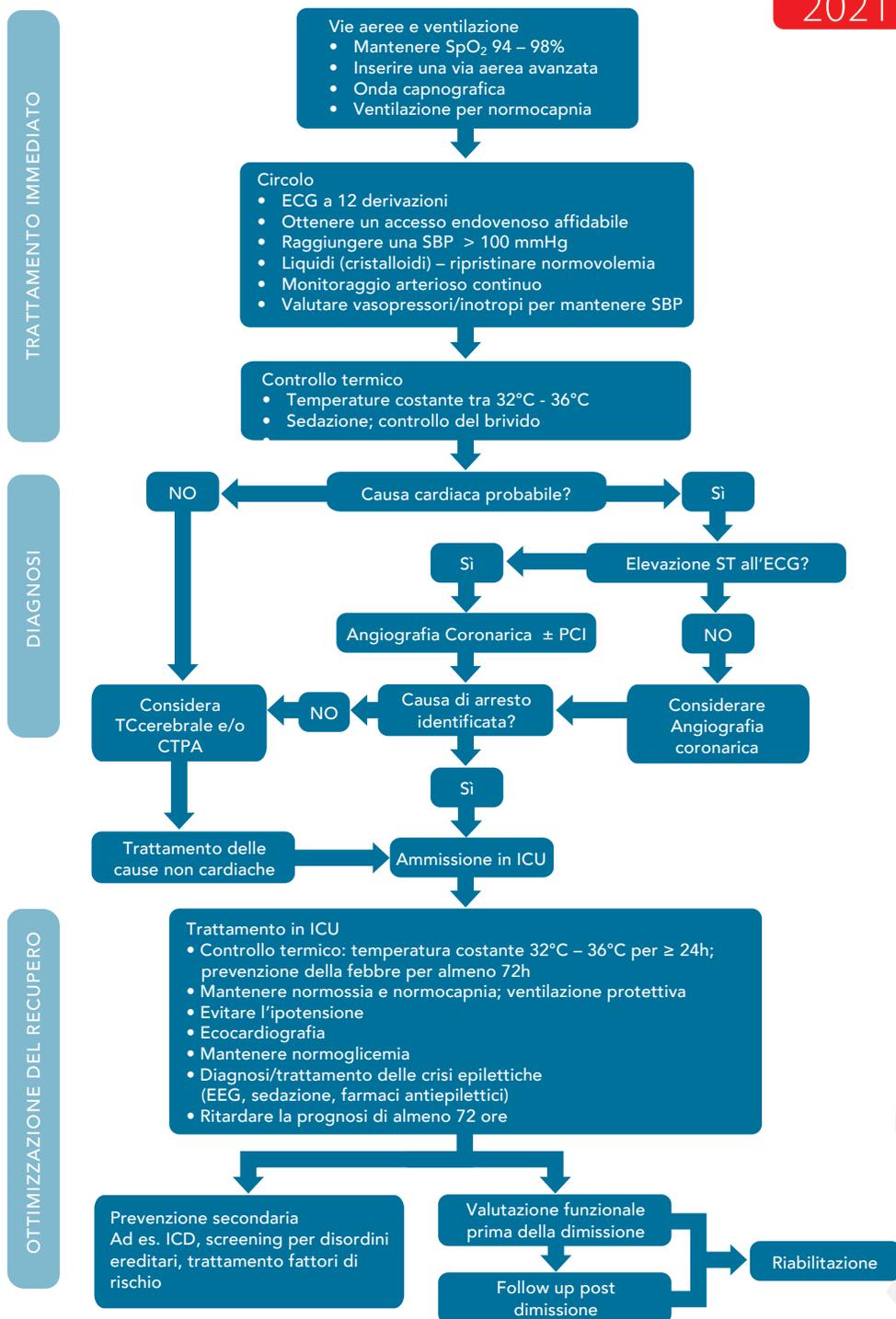
- In caso di segni clinici (ad es. instabilità emodinamica) o elettrocardiografici di ischemia miocardica, eseguire in prima istanza l'angiografia coronarica. In caso di insuccesso di quest'ultima nell'identificare le cause dell'arresto, andranno eseguite la TC cerebrale e/o l'angio-TC polmonare.
- L'identificazione precoce di una causa respiratoria o neurologica può essere ottenuta eseguendo una TC cerebrale e toracica all'ammissione in ospedale, prima o dopo la coronarografia (vedi la sezione riperfusione coronarica).
- In presenza di segni o di sintomi pre-arresto che suggeriscono una causa neurologica o respiratoria (ad es., mal di testa, crisi epilettiche o deficit neurologici, dispnea o ipossiemia documentata in pazienti con note patologie respiratorie) andranno eseguite una TC cerebrale e una angio-TC polmonare.

VIE AEREE E RESPIRAZIONE

- Gestione delle vie aeree dopo il ritorno della circolazione spontanea.
- La protezione delle vie aeree e il supporto alla ventilazione devono continuare anche dopo che è stato ottenuto il ritorno della circolazione spontanea (ROSC).
- I pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco breve e un immediato ripristino della coscienza e che respirano normalmente, possono non richiedere l'intubazione tracheale; tuttavia, se la saturazione arteriosa è inferiore al 94%, si dovrebbe somministrare ossigeno attraverso una maschera facciale.
- I pazienti che rimangono comatosi dopo il ROSC, o che presentano un'altra indicazione clinica per la sedazione e la ventilazione meccanica, dovrebbero essere intubati, nel caso in cui non sia già stato fatto durante la RCP.
- L'intubazione tracheale dovrebbe essere eseguita solo da operatori esperti che hanno una probabilità di successo elevata.



POST-RESUSCITATION CARE



◆ **Figura 2:** Algoritmo di terapia post-rianimazione

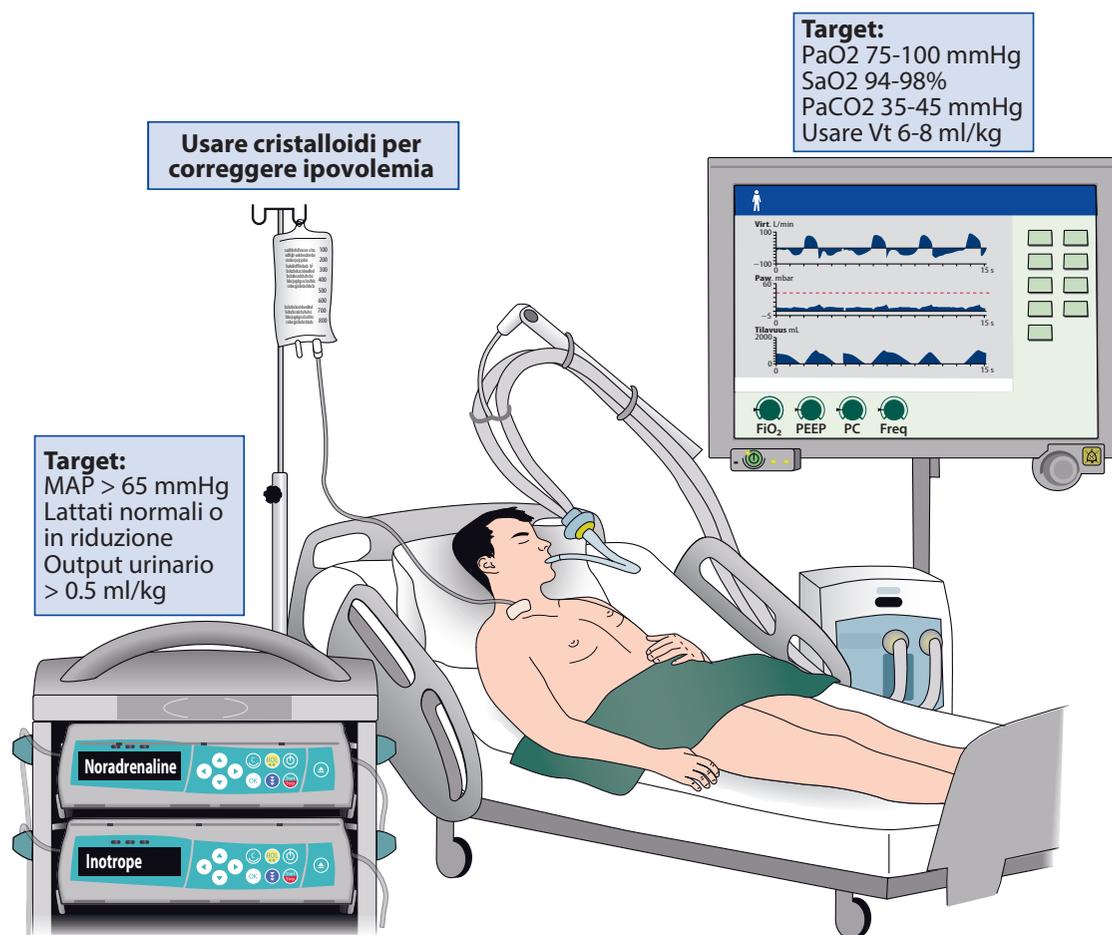
SBP Pressione sanguigna sistolica; PCI Intervento coronarico percutaneo; CTPA angiogramma polmonare di tomografia computerizzata; UTI Unità di terapia intensiva; EEG elettroencefalografia; ICD defibrillatore convertitore impiantato.



- Il corretto posizionamento del tubo tracheale deve essere confermato attraverso la curva capnografica.
- In assenza di personale esperto nell'intubazione tracheale è ragionevole utilizzare presidi sovraglottici o mantenere pervie le vie aeree in attesa di personale esperto.

CONTROLLO DELL'OSSIGENAZIONE

- Dopo il ROSC, utilizzare ossigeno con FiO_2 al 100% (o il massimo disponibile) fino a quando la saturazione arteriosa o la pressione parziale dell'ossigeno arterioso nel sangue può essere misurata in modo affidabile.
- Dopo il ROSC, ottenuta una misurazione della saturazione periferica dell'ossigeno (SpO_2) affidabile o un'emogasanalisi arteriosa, titolare la quantità di ossigeno inspirato per ottenere una saturazione di ossigeno arterioso (SaO_2) tra 94-98% o una pressione parziale di ossigeno (PaO_2) di 10-13 kPa o di 75-100 mmHg (Figura 3).
- Evitare l'ipossiemia ($PaO_2 < 8$ kPa o 60 mmHg) dopo il ROSC.
- Evitare l'iperossia dopo il ROSC.



◆ **Figura 3:** Target emodinamici, di ossigenazione e di ventilazione



• CONTROLLO DELLA VENTILAZIONE

- Eseguire un'emogasanalisi arteriosa e usare la misura della CO₂ di fine espirazione (End tidal CO₂- EtCO₂) nei pazienti ventilati meccanicamente.
- Nei pazienti che richiedono la ventilazione meccanica dopo il ROSC, regolare la ventilazione per ottenere una pressione parziale arteriosa di anidride carbonica (PaCO₂) nel range di normalità, ossia di 4,5-6,0 kPa o 35-45 mmHg.
- Nei pazienti sottoposti alla gestione della temperatura target (TTM), monitorare frequentemente la PaCO₂ per evitare l'ipocapnia.
- Durante il TTM e temperature basse, utilizzare un approccio costante di correzione o non correzione dei valori emogasanalitici in base alla temperatura.
- Utilizzare una strategia di ventilazione polmonare protettiva, con un volume corrente di 6-8 mL/kg di peso corporeo ideale.

CIRCOLO

RIPERFUSIONE CORONARICA

- Una valutazione tramite angiografia coronarica (ed immediata PCI se richiesta) dovrebbe essere eseguita immediatamente nei pazienti adulti che raggiungono il ROSC dopo un arresto cardiaco con sospetta causa di origine cardiaca e con elevazione del tratto ST all'ECG post-ROSC.
- Nei pazienti con ROSC dopo OHCA senza elevazione ST all'ECG post-ROSC, una valutazione con angiografia coronarica dovrebbe essere considerata se vi è un'elevata probabilità di occlusione coronarica acuta (ad es. nei pazienti con instabilità emodinamica e/o elettrica).

GESTIONE EMODINAMICA E MONITORAGGIO

- Tutti i pazienti dovrebbero essere monitorati in continuo con una pressione arteriosa invasiva. È ragionevole monitorare anche la gittata cardiaca nei pazienti emodinamicamente instabili.
- Eseguire un'ecocardiografia precoce (il prima possibile) in tutti i pazienti per identificare una qualsiasi patologia cardiaca sottostante e per quantificare il grado di disfunzione miocardica.
- Evitare l'ipotensione (<65 mmHg). Mantenere una pressione arteriosa media (MAP) ottimale al fine di ottenere una produzione di urina adeguata (>0,5 mL/kg/ora) e la normalizzazione o riduzione dei lattati (Figura 3).
- Durante il TTM a 33 °C, la bradicardia può non essere trattata se la pressione arteriosa, i lattati, ScvO₂ o SvO₂ sono adeguati. In caso contrario, considerare l'aumento della temperatura target, ma non oltre i 36 °C.
- Mantenere la pressione di perfusione con l'infusione di fluidi, noradrenalina e/o dobutamina, in base alla necessità del paziente valutando il volume intravascolare, la vasocostrizione o la contrattilità cardiaca.



- Non somministrare di routine steroidi dopo arresto cardiaco, se non necessari.
- Evitare l'ipokaliemia, che si associa ad aritmie ventricolari.
- Considerare un supporto circolatorio meccanico (come, ad esempio, contropulsatore (IABP), device di assistenza ventricolare sinistra (LVAD), o circolazione extracorporea (ECMO)) in caso di uno shock cardiogeno da insufficienza ventricolare sinistra, che persiste nonostante il trattamento con fluidi, inotropi, e farmaci vasoattivi. LVAD o ECMO dovrebbero essere considerati anche nei pazienti emodinamicamente instabili con sindrome coronarica acuta (SCA) e tachicardia ventricolare (TV) o fibrillazione ventricolare (FV) ricorrenti, nonostante l'ottimizzazione della terapia medica.

DISABILITÀ (OTTIMIZZAZIONE DEL RECUPERO NEUROLOGICO)

CONTROLLO DELLE CRISI EPILETTICHE

- Raccomandiamo l'uso dell'elettroencefalogramma (EEG) per diagnosticare crisi epilettiche nei pazienti con stati convulsivi e per monitorare gli effetti del trattamento.
- Per il trattamento delle crisi epilettiche dopo un arresto cardiaco, suggeriamo levetiracetam o valproato di sodio come farmaci antiepilettici di prima linea oltre ai farmaci sedativi.
- Suggeriamo che la profilassi delle convulsioni non venga utilizzata sistematicamente nei pazienti post-arresto cardiaco.

CONTROLLO DELLA TEMPERATURA*

- Raccomandiamo la gestione della temperatura target (TTM) nei pazienti adulti che rimangono comatosi dopo il ROSC a seguito sia di OHCA o che arresto cardiaco ospedaliero (IHCA) (con qualsiasi ritmo di presentazione)
- Mantenere una temperatura target costante tra 32 °C e 36 °C per almeno 24 ore.
- Nei pazienti comatosi dopo ROSC evitare la febbre (>37.7°C) per almeno 72 ore.
- Non usare liquidi freddi endovenosi per iniziare l'ipotermia.

* **ADDENDUM IRC**

Sulla base delle linee guida ERC-ESICM 2022 sul controllo della temperatura dopo arresto cardiaco dell'adulto:

- Raccomandiamo il monitoraggio in continuo della temperatura centrale nei pazienti adulti che rimangono comatosi dopo il ROSC a seguito sia di OHCA o che arresto cardiaco ospedaliero (IHCA) (con qualsiasi ritmo di presentazione).
- Raccomandiamo la prevenzione della febbre (definita come una temperatura centrale maggiore di 37,7°C) almeno per le prime 72 ore dopo il ROSC.
- Raccomandiamo di non riscaldare attivamente per ristabilire la normotermia i pazienti in stato di coma dopo ROSC che si presentino in ipotermia lieve.



- Raccomandiamo di non utilizzare l'infusione endovenosa di grandi volumi di cristalloidi freddi per ottenere il raffreddamento nel setting pre-ospedaliero.

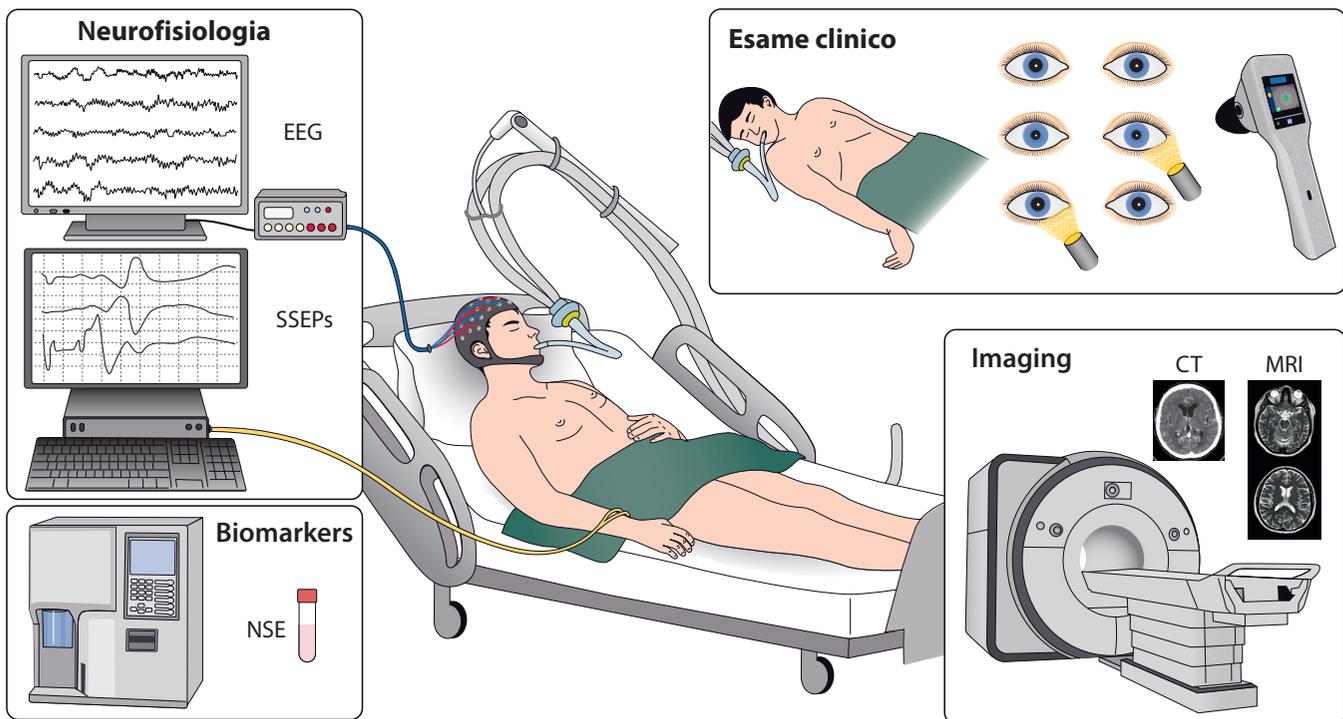
GESTIONE GENERALE DEL PAZIENTE IN TERAPIA INTENSIVA

- Usare sedativi ed oppioidi a breve durata d'azione.
- Evitare l'uso sistematico di bloccanti neuromuscolari in pazienti che sono sottoposti a TTM. Questi possono essere considerati in caso di comparsa di brivido importante durante TTM.
- Somministrare di routine una gastroprotezione per evitare ulcere da stress.
- Garantire la profilassi per la trombosi venosa profonda.
- Mantenere un target glicemico di 7.8-10 mmol/L (140-180 mg/dL) utilizzando, se necessario, un'infusione di insulina; evitare l'ipoglicemia (<4.0 mmol/L (<70 mg/dL)).
- Iniziare la nutrizione enterale a bassa velocità (alimentazione trofica) durante il TTM e aumentarla, se indicato, dopo il riscaldamento. Se viene utilizzata la temperatura target di 36 °C, l'incremento della nutrizione enterale può essere iniziata anche precocemente durante il TTM.
- Non raccomandiamo l'uso sistematico di antibiotici a scopo profilattico.

VALUTAZIONE DELLA PROGNOSI

LINEE GUIDA GENERALI

- Nei pazienti che rimangono comatosi dopo arresto cardiaco, dovrebbe essere valutata la prognosi neurologica mediante un approccio multimodale che comprende l'esame clinico, gli esami elettrofisiologici, l'utilizzo di biomarcatori sierici e la diagnostica per immagini al fine di informare da una parte i familiari del paziente e dall'altra di aiutare i clinici a garantire trattamenti mirati in base alle probabilità del paziente di ottenere un recupero neurologico significativo (*Figura 4*).
- Nessun singolo predittore ha un'accuratezza del 100%; viene quindi raccomandata una strategia di valutazione della prognosi neurologica di tipo multimodale.
- Quando si prevede uno esito neurologico sfavorevole, sono auspicabili un'elevata specificità ed accuratezza per evitare previsioni erroneamente pessimistiche.
- L'esame clinico neurologico ha un ruolo centrale per la valutazione della prognosi. Per evitare previsioni falsamente pessimistiche, si dovrebbero evitare fattori confondenti legati alla sedazione o ad altri farmaci che possono alterare i risultati dei test.
- Quando i pazienti sono sottoposti a TTM, è auspicabile un esame clinico giornaliero; tuttavia, la valutazione prognostica finale dovrebbe essere eseguita soltanto dopo il riscaldamento.
- I clinici devono essere consapevoli del rischio di bias legato ad una previsione falsamente pessimistica (self fulfilling prophecy) che si verifica quando i risultati di un test che prevede un esito sfavorevole vengono utilizzati per decisioni sul trattamento clinico, in particolare quelle relative alle terapie di supporto vitale.



◆ **Figura 4: Modalità di prognosi**

EEG Elettroencefalografia; NSE enolasi neurone specifica; PESS Potenziali evocati somatosensoriali.

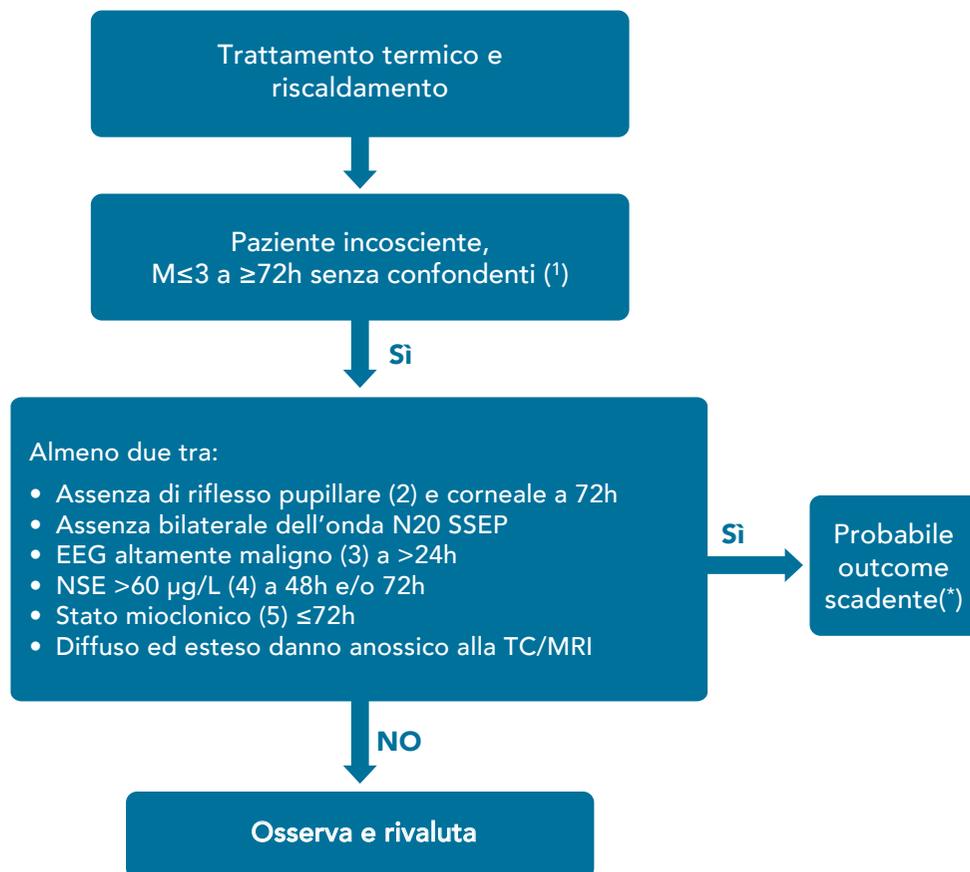
- I test utilizzati per la valutazione della prognosi neurologica hanno lo scopo di valutare la gravità di un danno cerebrale ipossico-ischemico. La prognosi neurologica è solo uno dei diversi aspetti che devono essere considerati nelle discussioni relative alla possibilità di recupero.

VALUTAZIONE MULTIMODALE DELLA PROGNOSI

- Iniziare la valutazione prognostica con un esame clinico accurato, che deve essere eseguito dopo che i maggiori fattori confondenti (ad es. sedazione residua, ipotermia) sono stati esclusi (*Figura 5*).
- In un paziente comatoso con un GCS-M ≤ 3 a >72 ore dal ROSC, in assenza di fattori confondenti, un esito neurologico sfavorevole è probabile quando sono presenti 2 o più tra i seguenti predittori: assenza di riflessi pupillare e corneale a >72 h, assenza bilaterale dell'onda N20 dei potenziali evocati somato-sensoriali (PESS) a >24 ore, presenza di un tracciato maligno all'EEG a >24 ore, Enolasi Neurone Specifica (NSE) $> 60\mu\text{g/L}$ a 48 h e/o 72 h, stato mioclonico



NEUROPROGNOSI PER I PAZIENTI COMATOSI DOPO ARRESTO CARDIACO



1. I principali fattori confondenti includono sedazione, blocco neuromuscolare, ipotermia, ipotensione grave, ipoglicemia, sepsi, e disordini metabolici e respiratori

2. Usare un pupillometro automatizzato, quando disponibile, per valutare il riflesso pupillare alla luce

3. Ritmo di fondo soppresso ± scariche periodiche o burst-suppression, secondo l'ACNS

4. L'aumento dei valori di NSE tra 24 ore e 48 ore o tra 24/48 ore e 72 ore conferma ulteriormente un esito sfavorevole probabile

5. Definito come mioclono continuo e generalizzato persistente per 30 minuti o più

* Fare attenzione in caso di segni discordanti indicanti un esito potenzialmente buono (si veda il testo per i dettagli).

◆ **Figura 5:** Algoritmo di strategia della prognosi

EEG Elettroencefalografia; NSE enolasi neurone specifica; SSEP potenziale evocato somatosensoriale; ROSC ritorno della circolazione spontanea.



≤72 h, o un danno anossico diffuso ed esteso alla TC /RMN cerebrale. Molti di questi predittori possono essere valutati prima delle 72 h dal ROSC, ma i risultati devono essere considerati solo al momento della valutazione prognostica clinica.

ESAME CLINICO

- L'esame clinico è soggetto all'interferenza di sedativi, oppioidi o rilassanti muscolari. Dovrebbe essere sempre considerato, e quindi escluso, un potenziale fattore confondente dovuto alla sedazione residua.
- Un punteggio motorio sulla scala di Glasgow ≤ 3 (flessione anomala o estensione in risposta al dolore) a 72 ore dal ROSC o successivamente, può identificare i pazienti nei quali può essere necessaria la valutazione della prognosi neurologica.
- In pazienti che rimangono comatosi a 72 ore dopo il ROSC o successivamente, i test che possono prevedere un esito neurologico sfavorevole sono:
 - L'assenza bilaterale del riflesso pupillare alla luce
 - La pupillometria quantitativa
 - L'assenza bilaterale del riflesso corneale
 - La presenza di mioclono entro 96 ore, ed in particolare di uno stato mioclonico entro 72 h
- Suggeriamo inoltre di registrare un EEG in presenza di contrazioni miocloniche al fine di rilevare una qualsiasi attività epilettiforme associata, o di identificare segni dell'EEG che possano suggerire una possibilità di recupero neurologico, come ad esempio la reattività o un ritmo di fondo continuo.

NEUROFISIOLOGIA

- Eseguire un EEG nei pazienti che rimangono comatosi dopo l'arresto.
- I tracciati con pattern EEG altamente maligni includono quelli in cui l'attività del ritmo di fondo è soppressa con o senza la presenza di scariche periodiche e di burst-suppression. Suggeriamo di considerare questi pattern EEG quali indicatori di prognosi neurologica sfavorevole solo quando ottenuti dopo il termine del TTM e sospensione della sedazione.
- La presenza di evidenti crisi epilettiche al tracciato EEG durante le prime 72 ore dopo il ROSC è un indicatore di una prognosi sfavorevole.
- L'assenza di reattività del ritmo di fondo all'EEG è un indicatore di prognosi sfavorevole dopo arresto cardiaco.
- L'assenza bilaterale dell'onda N20 dei PESS corticali è un indicatore di prognosi sfavorevole dopo arresto cardiaco.
- Considerare sempre i risultati dell'EEG e i dei PESS nel contesto dei risultati ottenuti all'esame clinico e degli altri test eseguiti. Considerare sempre l'utilizzo di un bloccante neuromuscolare durante l'esecuzione dei PESS.



BIOMARCATORI

- Utilizzare misurazioni seriate dell'Enolasi Neurone Specifica (NSE), in combinazione con altre metodiche per prevedere l'esito neurologico dopo arresto cardiaco. Valori crescenti tra 24 ore e 48 o 72 ore in combinazione con valori elevati a 48 e 72 ore indicano una prognosi sfavorevole.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

- Utilizzare l'imaging cerebrale per predire l'esito neurologico sfavorevole dopo arresto cardiaco in combinazione con altri predittori, in centri che abbiano un'esperienza specifica.
- Utilizzare la presenza di edema cerebrale generalizzato, che si manifesta alla TC cerebrale come una marcata riduzione del rapporto materia grigia/materia bianca, o un'estesa restrizione della diffusione alla RMN cerebrale, per prevedere un esito neurologico sfavorevole dopo arresto cardiaco.
- Considerare sempre i risultati della diagnostica per immagini in combinazione con altre metodiche per valutare la prognosi neurologica.

SOSPENSIONE DELLA TERAPIA DI SOSTEGNO

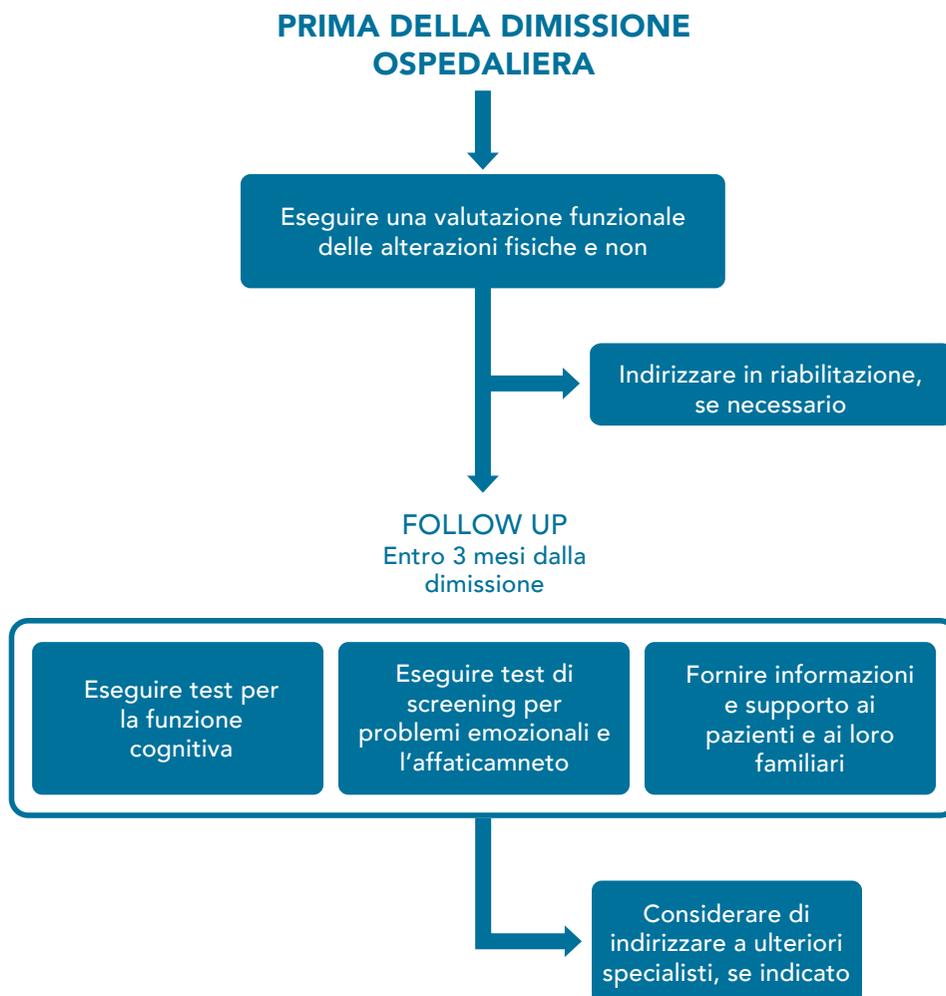
- Distinguere le discussioni relative alla sospensione della terapia di sostegno delle funzioni vitali (withdrawal of life-sustaining therapy, WLST) da quelle relative alla valutazione della prognosi neurologica. Le decisioni sulla WLST devono considerare aspetti diversi dal danno cerebrale, come ad esempio l'età, le comorbidità, la funzionalità d'organo generale e le preferenze del paziente.
- Dedicare un tempo sufficiente alla comunicazione all'interno del team e con i familiari riguardo alle decisioni sull'intensità dei trattamenti.

ESITO A LUNGO TERMINE

- Eseguire valutazioni funzionali delle compromissioni fisiche e non fisiche, prima della dimissione ospedaliera per identificare i bisogni riabilitativi precoci e, se necessario, per indicare la riabilitazione (*Figura 6*).
- Organizzare il follow-up per tutti i sopravvissuti all'arresto cardiaco entro 3 mesi dopo la dimissione ospedaliera, considerando:
 - Screening di problemi cognitivi.
 - Screening di problemi emotivi e di affaticamento.
 - Fornire informazioni e supporto ai sopravvissuti ed ai membri della famiglia.



RACCOMANDAZIONI PER LA VALUTAZIONE FUNZIONALE, FOLLOW-UP E RIABILITAZIONE DOPO ARRESTO CARDIACO



◆ **Figura 6:** Raccomandazioni per le valutazioni funzionali ospedaliere, il controllo e la riabilitazione dopo arresto cardiaco



DONAZIONE D'ORGANO

- Tutte le decisioni riguardanti la donazione d'organo devono seguire i requisiti legali ed etici locali.
- La donazione d'organo deve essere considerata per coloro che hanno raggiunto il ROSC e che soddisfano i criteri neurologici per la morte cerebrale (*Figura 7*).
- Nei pazienti comatosi e ventilati meccanicamente ma che non soddisfano tutti i criteri per la morte cerebrale, quando è stata presa la decisione di desistenza terapeutica, la donazione d'organo deve essere considerata solo dopo che ha avuto luogo l'arresto di circolo.

CENTRI PER L'ARRESTO CARDIACO - CARDIAC ARREST CENTRES

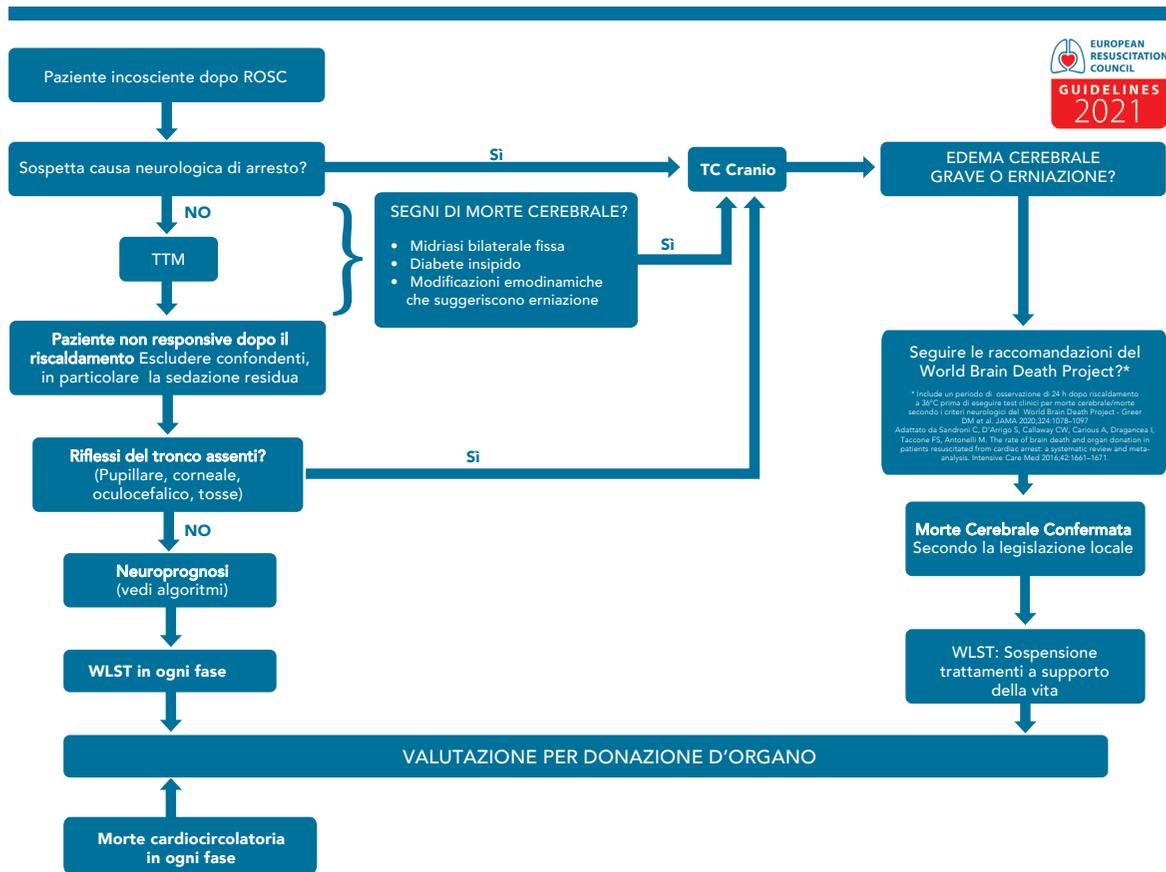
- Per i pazienti adulti con arresto cardiaco extra-ospedaliero non traumatico (OHCA) deve essere considerato il trasporto verso un centro di trattamento dell'arresto cardiaco (CAC) secondo il protocollo locale.

LE EVIDENZE CHE SUPPORTANO LE LINEE GUIDA

SINDROME POST-ARRESTO CARDIACO

La sindrome post-arresto cardiaco comprende il danno cerebrale ipossico-ischemico, la disfunzione miocardica, la risposta sistemica all'ischemia-riperfusion e la persistenza della patologia scatenante¹⁸⁻²¹. La gravità di questa sindrome varia a seconda della durata e della causa dell'arresto cardiaco. Se l'arresto è di breve durata, può non verificarsi affatto. Nei pazienti sopravvissuti fino all'ammissione in terapia intensiva (UTI) ma che successivamente muoiono in ospedale, la sospensione delle terapie a seguito di valutazione prognostica neurologica sfavorevole rappresenta la causa di morte in circa due terzi dei pazienti OHCA e in circa il 25% di quelli con IHCA²²⁻²⁶.

L'insufficienza cardiovascolare è responsabile della maggior parte delle morti nei primi tre giorni, mentre in molti paesi la sospensione delle cure basata su una prognosi di danno cerebrale ipossico-ischemico grave è responsabile della maggior parte dei decessi più tardivi^{23,26,27}. Il danno cerebrale ipossico-ischemico post-arresto cardiaco è associato con ipotensione, ipossiemia, iperossia, febbre, ipoglicemia, iperglicemia, e crisi epilettiche. La disfunzione miocardica è comune dopo arresto cardiaco e, tipicamente, inizia a migliorare entro 2-3 giorni, sebbene il completo recupero possa essere più lungo²⁸⁻³³. L'ischemia e la riperfusion dell'intero organismo dovute all'arresto cardiaco, alla RCP e al ROSC, attivano il sistema immunitario e la coagulazione, contribuendo all'insufficienza multiorgano e all'aumento del rischio di infezione³⁴⁻⁴³. Pertanto, la sindrome post-arresto cardiaco ha molte caratteristiche in comune con la sepsi, comprendendo la deplezione del volume intravascolare, la vasodilatazione, il danno endoteliale e le anomalie del microcircolo⁴⁴⁻⁵³.



◆ **Figura 7:** Algoritmo per la donazione d'organi dopo arresto cardiaco

DIAGNOSI DELLA CAUSA DI ARRESTO CARDIACO

Queste linee guida sono basate sul consenso di esperti.

Le cause cardiache dell'OHCA sono state studiate ampiamente negli ultimi decenni; per contro, poco è noto circa le cause non cardiache. L'identificazione precoce di una causa respiratoria o neurologica consentirebbe il trasferimento del paziente in una UTI specializzata per la terapia ottimale. Anche una migliore conoscenza sulla valutazione della prognosi consentirebbe la valutazione circa l'idoneità di terapie specifiche, incluso il TTM. Diversi case series hanno dimostrato che questa strategia consente la diagnosi delle cause non cardiache di arresto in una percentuale sostanziale di pazienti^{54, 55}. Vi è una notevole variazione regionale dell'incidenza di emorragia subaracnoidea come causa di arresto cardiaco tra quelli con ROSC sostenuto all'ammissione ospedaliera. Una serie di casi pubblicati riporta il 16,2% in Giappone⁵⁶, l'11,4% in Corea⁵⁷, e il 7% in Francia⁵⁸. Per quelli con arresto cardiaco associato a un trauma o a un'emorragia è probabilmente indicata una TC total body^{9, 59, 60}.



VIE AEREE E RESPIRAZIONE

GESTIONE DELLE VIE AEREE DOPO IL RITORNO DELLA CIRCOLAZIONE SPONTANEA

Queste linee guida sono basate sul consenso di esperti.

I pazienti possono essere intubati durante o dopo l'arresto cardiaco, in base alla situazione o a particolari circostanze⁶¹. Nella maggior parte degli arresti cardiaci l'intubazione tracheale avviene durante la RCP o, se il paziente rimane comatoso, dopo il ROSC⁶².

L'intubazione tracheale, nei pazienti rimasti comatosi dopo il ROSC garantirà un adeguato trattamento post-rianimazione, che include l'ossigenazione e la ventilazione meccanica, la protezione dei polmoni dal rischio di ab ingestis, il controllo dello stato epilettico, e il TTM – maggiori dettagli in seguito.

I pazienti dopo il ROSC sono emodinamicamente instabili, e in base al loro livello di coscienza può essere necessaria la somministrazione di farmaci per eseguire l'intubazione tracheale. Deve essere fornito lo stesso livello di assistenza in termini di abilità dell'operatore, di monitoraggio e di trattamento farmacologico, come per un qualsiasi altro paziente critico^{63, 64}. Non vi sono raccomandazioni per una specifica combinazione di farmaci⁶⁵, ma risulta probabilmente ottimale l'utilizzo di basse dosi di farmaci sedativi, associate ad un analgesico e ad un bloccante neuromuscolare a rapido onset.

CONTROLLO DELL' OSSIGENAZIONE

Queste linee guida sono state aggiornate in base alla revisione sistematica di ILCOR sui target di ossigenazione e ventilazione dopo un arresto cardiaco, che hanno identificato 7 trial clinici randomizzati (RCT) e 36 studi osservazionali⁶⁶, ed al CoSTR⁹.

Le raccomandazioni di trattamento di ILCOR in relazione all'ossigenazione sono:

- Sugeriamo di usare ossigeno con FiO₂ al 100% negli adulti con ROSC dopo arresto cardiaco fino a quando la saturazione di ossigeno arterioso o la pressione parziale di ossigeno arterioso possano essere misurate in maniera affidabile (raccomandazione debole, livello di evidenza molto basso).
- Raccomandiamo di evitare l'ipossiemia negli adulti con ROSC dopo arresto cardiaco in qualsiasi situazione (raccomandazione forte, livello di evidenza molto basso).
- Sugeriamo di evitare l'iperossia negli adulti con ROSC dopo arresto cardiaco in qualsiasi situazione (raccomandazione debole, livello di evidenza molto basso).

Da un punto di vista fisiopatologico, i pazienti post-arresto cardiaco sono a rischio di sviluppare un danno cerebrale ipossico-ischemico che si accompagna ad una disfunzione d'organo^{9, 21, 67, 68}. Il ruolo che l'ossigenazione del sangue svolge nel processo della malattia è ancora scarsamente



compreso⁶⁹. Gli studi dimostrano che l'ischemia cerebrale nei pazienti post-arresto cardiaco è associata a un esito sfavorevole⁷⁰. La somministrazione di una quota maggiore di ossigeno può comportare un aumento dell'ossigenazione cerebrale⁷¹. Per contro, un'ossigenazione più elevata determinerebbe di conseguenza un dannoso aumento dei radicali liberi dell'ossigeno⁷². Inoltre, è probabile che l'effetto dell'ossigenazione sia diverso in organi differenti, come ad esempio il cuore e il cervello.

Numerosi studi sperimentali hanno valutato l'impatto dell'iperossia sul danno neurologico con risultati contrastanti⁷³. Sei RCT hanno confrontato differenti target di ossigenazione per diverse durate, che vanno dall'immediato post-ROSC fino a 48 ore dopo⁷⁴⁻⁷⁹. Una analisi di sottogruppo di un grande RCT che ha comparato un target di saturazione di ossigeno del 90-97% rispetto ad un target di 90-100%, ha dimostrato che la mortalità a 180 giorni, nei pazienti a rischio di danno cerebrale ipossico-ischemico, era minore in presenza di un target di ossigenazione più basso⁷⁴; tuttavia, questa differenza non era più statisticamente significativa quando l'analisi statistica veniva aggiustata per le caratteristiche di base dei pazienti⁸⁰. Un RCT pilota che ha comparato un target di PaO₂ di 10-15 kPa (75-112 mmHg NdT) rispetto ad uno di 20-25 kPa (150-187 mmHg NdT) non ha dimostrato alcuna differenza nei valori dei biomarcatori di danno neurologico⁷⁵. Complessivamente, l'evidenza è contrastante, ma suggerisce di garantire un target di ossigenazione normale piuttosto che l'iperossia. I dati di studi osservazionali suggeriscono di evitare l'ipossiemia, ma non vi sono RCT su questo argomento.

Nella maggior parte dei pazienti post-arresto cardiaco, il controllo dell'ossigenazione comporterà l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica per almeno 24-72 ore. L'eccezione è rappresentata dal paziente completamente cosciente con vie aeree pervie, il quale deve essere trattato con ossigeno in maschera o attraverso una ventilazione non invasiva che permetta di raggiungere un target di SpO₂ di 94-98%. Durante l'arresto cardiaco, i polmoni devono essere ventilati con un'ossigenazione massimale, solitamente al 100% durante la rianimazione avanzata⁹. Dopo il ROSC, il monitoraggio dell'ossigenazione deve avvenire attraverso il pulsossimetro o preferibilmente con un'emogasanalisi arteriosa precoce. L'ossigenazione misurata subito dopo il ROSC è molto variabile, variando dall'ipossiemia fino all'iperossia estrema⁸¹. Pertanto, è appropriato titolare la frazione inspiratoria di ossigeno (FiO₂) regolando il flusso di ossigeno se si utilizza la ventilazione con pallone e maschera, o la frazione inspiratoria di ossigeno (FiO₂) se si usa un ventilatore meccanico⁸². L'utilizzo prolungato di ossigeno al 100%, ad esempio durante il trasporto, porterà generalmente a un'estrema iperossia⁸³. Un'altra metodica per il monitoraggio dell'ossigenazione cerebrale è la NIRS, ovvero la spettroscopia nel vicino infrarosso, ma il suo ruolo durante la post-rianimazione è da ritenersi ancora incerto^{84, 85}.

CONTROLLO DELLA VENTILAZIONE

Queste linee guida sono basate sulla stessa revisione sistematica di ILCOR considerata nella sezione sull'ossigenazione^{9, 66}. Le raccomandazioni di trattamento di ILCOR in relazione alla



ventilazione sono:

- Non vi è sufficiente evidenza, nei pazienti adulti con ROSC dopo arresto cardiaco, per essere a favore o contro una ventilazione che abbia come target l'ipercapnia moderata rispetto alla normocapnia.
- Sugeriamo di non utilizzare sistematicamente una ventilazione che abbia come target l'ipocapnia nei pazienti adulti con ROSC dopo arresto cardiaco (raccomandazione debole, livello di evidenza basso).

Dopo il ROSC, i valori di anidride carbonica (PaCO_2) nel sangue sono generalmente aumentati a causa dell'ipoventilazione e della scarsa perfusione dei tessuti durante l'arresto cardiaco⁸⁶, che determinano un'acidosi mista respiratoria e metabolica⁸⁷. L'anidride carbonica è un ben noto regolatore del tono dei vasi sanguigni e del flusso ematico cerebrale⁸⁸. L'aumento della PaCO_2 (ipercapnia) aumenta il flusso ematico cerebrale, il volume ematico cerebrale e la pressione intracranica. L'ipocapnia causa invece vasocostrizione, che può diminuire il flusso ematico cerebrale e causare ischemia⁸⁹.

Il metodo migliore per il controllo della PaCO_2 in un paziente ventilato meccanicamente è la regolazione del volume minuto, variando la frequenza respiratoria e/o il volume corrente. In generale, l'uso di una strategia di ventilazione polmonare protettiva con la limitazione del volume corrente, è lo standard terapeutico in particolare in pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)^{9, 90, 91}. L'ARDS non è rara nei pazienti dopo arresto cardiaco, ed è associata ad esiti peggiori^{9,92,93}. La bassa compliance polmonare predice un esito funzionale sfavorevole nei pazienti con OHCA⁹⁴; tuttavia, la ventilazione con bassi volumi correnti non è la pratica standard di trattamento nelle neuro-UTI⁹⁵.

Due studi pilota hanno confrontato differenti target di anidride carbonica durante il trattamento post-rianimazione^{75,96}. Uno studio ha dimostrato che avere come target l'ipercapnia moderata (50-55 mmHg) rispetto alla normocapnia (35-45 mmHg) ha portato a valori inferiori dell'enzima neuronale specifico (NSE), un marcatore dell'estensione del danno neurologico⁹⁶. Un altro studio pilota che ha confrontato il limite inferiore e il limite superiore dell'intervallo della normocapnia (35-45 mmHg) per le prime 36 ore post-rianimazione, non ha trovato alcuna differenza nei marcatori del danno neurologico⁷⁵. Entrambi questi studi hanno dimostrato che una PaCO_2 più elevata era associata ad un'ossigenazione cerebrale più elevata, misurata con la NIRS, ma le implicazioni cliniche di questo dato sono ancora incerte⁸⁵. Diversi studi osservazionali grandi hanno avuto come obiettivo la definizione della CO_2 ottimale durante il trattamento post-arresto cardiaco⁹⁷⁻¹⁰². I risultati non sono univoci, alcuni studi hanno indicato un danno sia dalla ipo- che dalla ipercapnia mentre altri hanno riportato un esito migliore con l'ipercapnia moderata. Recenti dati osservazionali del Regno Unito suggeriscono una relazione tra l'ossigeno e l'anidride carbonica. Da dati sulle prime 24 ore post-rianimazione è emerso che una combinazione di ipossia e ipocapnia era associata a un esito



peggiore mentre non è stato riportato un danno dall'iperossia¹⁰³. Dati osservazioni precedenti, raccolti da UTI finlandesi, hanno riportato risultati simili⁹⁷.

I dati di studi osservazionali suggeriscono che pazienti sottoposti al TTM sono più soggetti a ipocapnia¹⁰⁴. Questo può essere evitato mediante la misurazione frequente della PaCO₂ con l'emogasanalisi arteriosa e l'uso del monitoraggio dell'EtCO₂. In pazienti sottoposti a TTM con temperature target più basse, la gestione della PaCO₂ è particolarmente difficile¹⁰⁵. Le evidenze a supporto di una metodica migliore per la misurazione della PaCO₂ durante l'ipotermia sono limitate; quindi, l'utilizzo di un approccio che comporti o meno la correzione dei valori dell'emogasanalisi in base alla temperatura è basata solo sull'opinione degli esperti¹⁰⁶.

La raccomandazione per il settaggio del volume corrente si basa sul concetto di ventilazione polmonare protettiva in UTI¹⁰⁷ e su limitati dati di studi osservazionali nei pazienti post-arresto cardiaco¹⁰⁸. Uno studio osservazionale suggerisce che l'uso di un volume corrente di 6-8 mL/kg per la ventilazione polmonare dei pazienti post-arresto cardiaco può essere associato a un esito migliore¹⁰⁸. Questo studio ha inoltre dimostrato che con l'uso di una frequenza respiratoria più elevata può essere ottenuta la normocapnia¹⁰⁸.

CIRCOLAZIONE

RIPERFUSIONE CORONARICA

Intervento coronarico percutaneo dopo ROSC con elevazione del segmento ST

L'aritmia causata da un'ischemia miocardica è la causa più comune di morte cardiaca improvvisa (SCD, sudden cardiac death) negli adulti^{109, 110}. La riperfusione immediata mediante intervento di angioplastica coronarica (PCI) in presenza di lesione coronarica (lesione culprit) è usata da oltre 20 anni. Questa strategia è supportata da molti studi osservazionali che hanno riportato un'associazione significativa della PCI precoce con la sopravvivenza e con l'esito neurologico favorevole dopo OHCA. Sebbene sia universalmente riconosciuto il beneficio della PCI precoce nell'OHCA causato da un'ostruzione coronarica recente, la sfida principale è quella di identificare i migliori candidati all'angiografia coronarica (CAG) tra tutti i pazienti rianimati. Tra i pazienti con elevazione del segmento ST (STE) o con blocco di branca sinistra (LBBB) all'elettrocardiogramma (ECG) dopo ROSC, oltre l'80% presenterà una lesione coronarica acuta¹¹¹. Una revisione sistematica completata per il CoSTR 2015 di ILCOR, ha identificato 15 studi osservazionali comprendenti 3800 pazienti, che hanno dimostrato il beneficio di una cateterizzazione cardiaca in emergenza rispetto alla non cateterizzazione o ad un intervento eseguito tardivamente, nei pazienti con ROSC dopo arresto cardiaco e con evidenza di elevazione del tratto ST all'ECG¹¹². La raccomandazione di trattamento del 2015 era tra l'esecuzione di una cateterizzazione cardiaca precoce (in emergenza) rispetto alla cateterizzazione tardiva durante la degenza in ospedale o a



nessuna cateterizzazione, in pazienti selezionati adulti con ROSC dopo OHCA di sospetta origine cardiaca e con elevazione ST all'ECG (raccomandazione forte, livello di evidenza di basso). Le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia del 2017 per la gestione dell'infarto miocardico acuto con elevazione del segmento ST affermano che "è raccomandata una strategia con PCI primaria nei pazienti rianimati da arresto cardiaco e con un ECG con infarto miocardico acuto con elevazione del segmento ST (STEMI)"¹¹³.

Intervento coronarico percutaneo dopo ROSC senza elevazione del segmento ST

Nei pazienti con OHCA senza elevazione del segmento ST, diversi studi osservazionali ampi hanno dimostrato che l'assenza dell'elevazione del segmento ST non esclude completamente la presenza di un'ostruzione coronarica recente¹¹⁴. Quindi, la decisione di eseguire la CAG precoce dovrebbe essere basata su una valutazione accurata del paziente per riscontrare la presenza di instabilità emodinamica o elettrica e ischemia miocardica in corso, considerando multipli fattori comprendenti l'anamnesi, i sintomi di allerta prima dell'arresto cardiaco, il ritmo di presentazione dell'arresto cardiaco¹¹⁵, il tracciato ECG dopo ROSC, l'ecocardiografia, e le comorbidità. Quando viene considerata probabile una causa ischemica dell'arresto cardiaco, si dovrebbe seguire un approccio simile a quello descritto per i pazienti con STEMI. Nei pazienti con bassa probabilità di arresto cardiaco da causa ischemica, il ritardo della CAG di poche ore o giorni può far guadagnare tempo per la gestione iniziale in UTI, consentendo l'inizio precoce della terapia post-rianimazione (ottimizzazione emodinamica, ventilazione protettiva, TTM) e della valutazione della prognosi. Questa gestione "attendista" può inoltre evitare l'esecuzione della CAG in pazienti con minor probabilità di una lesione coronarica acuta. Queste due strategie (CAG precoce rispetto ad una ritardata) sono state valutate come esito primario in pazienti con arresto cardiaco in fibrillazione ventricolare (FV) o con ritmo non defibrillabile inclusi in un RCT che non ha dimostrato alcuna differenza nella sopravvivenza a 90 giorni (odds ratio 0.89; 95% intervallo di confidenza [CI], 0,62 - 1,27; $p=0,51$)¹⁰. In questo studio, il tempo medio per arrivare alla temperatura target era di 5,4 ore nel gruppo con angiografia immediata e di 4,7 ore nel gruppo con angiografia ritardata (rapporto tra le medie geometriche, 1,19; 95% CI, 1,04 - 1,36). Anche un altro RCT pilota pubblicato recentemente, che ha confrontato CAG precoce e tardiva, non ha dimostrato alcuna differenza nell'esito primario, rappresentato da un endpoint composito di efficacia e sicurezza¹¹⁶. Sono in corso altri trial testanti la stessa ipotesi (DISCO NCT02309151, COUPe NCT02641626, TOMAHAWK NCT02750462, EMERGE NCT02876458). Preferibilmente, gli interventi coronarici dovrebbero essere eseguiti solo nei pazienti con assenza di un danno neurologico grave. È improbabile che pazienti con danno cerebrale ipossico-ischemico irreversibile abbiano un beneficio dalla PCI, anche se una lesione coronarica venisse trattata con successo¹¹⁷. Tuttavia, l'assenza di uno strumento di prognosi universalmente accettabile nelle prime ore dopo il ROSC rende impossibile identificare questi pazienti, con elevata sensibilità e specificità, al momento dell'ammissione in ospedale.



MONITORAGGIO EMODINAMICO E GESTIONE EMODINAMICA

Monitoraggio emodinamico

La disfunzione miocardica post-rianimazione associata a un basso indice cardiaco si può verificare anche nel 60% dei pazienti rianimati da arresto cardiaco^{30,118} e può essere addirittura più comune nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) come causa dell'arresto cardiocircolatorio¹¹⁹. L'ecocardiografia precoce può identificare una patologia sottostante, quantificare il grado di disfunzione miocardica e contribuire a guidare la gestione emodinamica. L'ecocardiografia seriata o il monitoraggio invasivo con un catetere arterioso polmonare quantifica la disfunzione miocardica e fornisce il trend^{28, 29, 120}. La funzione cardiaca compromessa è più comune durante le prime 24-48 ore, dopodiché si risolve gradualmente^{30, 118}. Se una bassa gittata cardiaca (o indice) è associata o meno a un esito sfavorevole non è attualmente chiaro. Un sottostudio del TTM trial ha dimostrato che l'indice cardiaco può non essere associato all'esito se la clearance dei lattati è mantenuta¹²¹. Questi risultati erano indipendenti dalla temperatura target scelta. Il monitoraggio emodinamico, sia non invasivo che invasivo, con l'ecocardiografia e la misurazione della gittata cardiaca sono generalmente usati in terapia intensiva, ed è ragionevole usarli nel trattamento dei pazienti con arresto cardiaco (best practice statement).

Gestione emodinamica

Pressione arteriosa media e perfusione cerebrale

Una revisione sistematica completa di ILCOR nel 2015 per il CoSTR ha ricercato studi che confrontavano il raggiungimento di uno specifico target emodinamico vs nessun target emodinamico¹²². In quel momento, sono stati identificati solo studi osservazionali¹²³⁻¹²⁷. Questa revisione sistematica ha identificato solo studi osservazionali che hanno confrontato l'applicazione di un bundle di terapie con uno specifico target pressorio rispetto al non bundle¹²⁸⁻¹³⁰. Le raccomandazioni del trattamento CoSTR del 2015 erano le seguenti:

- Sugeriamo che devono essere considerati obiettivi emodinamici (ad esempio, la pressione arteriosa media (PAM), la pressione sistolica) durante il trattamento post-rianimazione e come parte di un insieme di interventi di post-rianimazione (raccomandazione debole, evidenza bassa qualità).
- Non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare obiettivi emodinamici specifici; tali obiettivi devono essere considerati in base ad ogni singolo paziente, e probabilmente sono influenzati dallo stato di post-arresto cardiaco e da comorbidità preesistenti (raccomandazione debole, evidenza di bassa qualità).

Un aggiornamento per questo argomento è stato incluso nel CoSTR di ILCOR del 2020, e ha incluso due RCT^{9, 131, 132} e 11 studi osservazionali^{121, 133-142} pubblicati dalla revisione sistematica nel 2015¹²². Due RCT (con 232 pazienti) hanno confrontato una pressione target che andava da 65-75 mmHg a 80-100 mmHg con¹³¹ e senza¹³² un'ottimizzazione della funzione cardiaca. Questi



studi non sono stati eseguiti per esiti clinici, ma hanno usato marcatori surrogati del danno neurologico, come ad esempio la RMN¹³¹ e la NSE¹³². Benché questi studi abbiano dimostrato che i target più elevati della PAM ottenuti con vasopressori siano sicuri, e che ad esempio non comportano aritmie cardiache, non sono riusciti a dimostrare un miglioramento dei marcatori di danno cerebrale con una PAM target più elevata.

Nove studi osservazionali hanno dimostrato che l'ipotensione era associata a un esito sfavorevole^{134-139, 141, 142}. Uno studio ha dimostrato che il tempo trascorso al di sotto di una PAM ottimale (valutato mediante la correlazione tra la NIRS e la pressione sanguigna) era associato a un esito sfavorevole¹³³; uno studio ha dimostrato che una bassa gittata cardiaca non era associata a un esito sfavorevole¹²¹, mentre l'ultimo studio ha documentato esiti migliori tra pazienti a cui sono stati somministrati fluidi rispetto a vasopressori per l'aumento della PAM¹⁴⁰. Queste osservazioni sono simili ai cinque studi osservazionali inclusi nelle Linee Guida di ILCOR del 2015¹²². Mentre l'ipotensione (<65 mmHg) viene associata sempre a un esito sfavorevole, non abbiamo evidenze sicure per consigliare una PAM target ottimale.

La PAM è un fattore determinante principale del flusso ematico cerebrale (CBF)¹⁴³. Benché in generale sia richiesta una PAM elevata in pazienti con danno cerebrale non anossico a causa di un edema cerebrale e di una pressione intracranica aumentata (PIC)¹⁴⁴, i dati disponibili sulla PIC nei sopravvissuti all'arresto cardiaco sono pochi. In molti pazienti post-arresto cardiaco l'autoregolazione del CBF è compromessa, o il limite inferiore della curva di autoregolazione è spostato a destra¹³³⁻¹⁴⁵. Ciò indica che a valori inferiori di PAM, in alcuni pazienti il CBF può essere dipendente dalla PAM, con un rischio aumentato di ipoperfusione cerebrale (overo ipotensione) o per contro di iperemia e ipertensione intracranica.

L'uso della saturazione cerebrale di ossigeno o il monitoraggio della PIC per determinare la presenza dell'autoregolazione e per determinare una PAM ottimale possono consentire un approccio più individualizzato¹⁴⁶. In uno studio retrospettivo, la PAM ottimale stimata (ossia, la PAM target a cui l'autoregolazione è più efficace) era di 85 mmHg in pazienti post-arresto cardiaco con l'autoregolazione mantenuta e di 100 mmHg quando l'autoregolazione era compromessa¹³³. Un altro piccolo studio osservazionale ha calcolato una PAM ottimale media di 89 mmHg nella stessa situazione¹⁴⁷. Tuttavia, non vi sono studi prospettici che hanno valutato se una PAM target guidata dall'autoregolazione possa effettivamente influenzare il danno neurologico e/o l'esito. Uno studio più recente ha mostrato che dopo l'arresto cardiaco, in particolare nei casi di origine non cardiaca, gli episodi di PIC elevata e/o di ipossia cerebrale sono frequenti e che è necessaria una PAM più elevata per migliorare l'ossigenazione cerebrale¹⁴⁷.

Dati preliminari basati sulla misurazione dell'ossigenazione del tessuto cerebrale (PbtO₂) hanno dimostrato che nei pazienti rianimati in coma la compromissione della diffusione di ossigeno può causare un'ipossia cerebrale persistente nonostante ottimizzazione dell'apporto di ossigeno



al cervello¹⁴⁸. L'implementazione e la sicurezza di questi strumenti di monitoraggio invasivo in pazienti con arresto cardiaco devono essere ulteriormente valutati.

Benché questi siano solo risultati osservazionali, essi indicano che è possibile che i target della PAM ottimale debbano essere individualizzati e necessitino di ulteriori ricerche per identificare i target della PAM ottimale per i sopravvissuti all'arresto cardiaco che viene ricoverato in terapia intensiva. Nei pazienti post-arresto cardiaco, il Doppler transcranico (TCD) può fornire informazioni relative all'emodinamica cerebrale, e in futuro potrà avere un ruolo nell'ottimizzazione emodinamica anche in questi pazienti¹⁴⁹. Le variazioni del flusso ematico cerebrale possono essere visualizzate mediante l'uso del TCD, e questo può essere un obiettivo per il trattamento¹⁵⁰⁻¹⁵². Tuttavia, la tecnica e le interpretazioni delle immagini dipendono dall'operatore e richiedono una finestra acustica adeguata nel paziente. Inoltre l'emodinamica cerebrale varia continuamente, e misurazioni seriali e il monitoraggio sono possibili solo in modo intermittente ed in maniera laboriosa. In base alle prove riassunte da ILCOR, suggeriamo di evitare l'ipotensione (PAM <65 mmHg) e di mirare alla PAM per ottenere un'adeguata produzione di urina (>0,5 ml/kg/ora) e valori normali o diminuiti di lattato (raccomandazione debole, prove con certezza bassa).

Frequenza cardiaca

La tachicardia, in uno studio retrospettivo, è stata associata a un esito sfavorevole¹⁵³. Durante l'ipotermia lieve, la risposta fisiologica normale è la bradicardia. In modelli animali è stato dimostrato che questa riduce la disfunzione diastolica che, solitamente, è presente immediatamente dopo l'arresto cardiaco¹⁵⁴. La bradicardia è stata precedentemente considerata un effetto collaterale, in particolare sotto una frequenza di 40 battiti/min; tuttavia, è stato dimostrato che la bradicardia è associata a un buon esito^{155, 156}. Una simile associazione tra la bradicardia e un migliore outcome a lungo termine, è stata dimostrata in pazienti non trattati con il TTM.¹⁵⁷

La sedazione, la ventilazione controllata e una temperatura corporea compresa tra 32-36 °C, diminuiscono il consumo di ossigeno nei pazienti con arresto cardiaco. Sebbene la bradicardia riduca la gittata cardiaca, questa risulta ben tollerata in una situazione di post-arresto. Sugeriamo di non trattare la bradicardia (frequenza cardiaca <30-40 battiti/min) a meno che non vi siano segni di ipoperfusione (ad esempio aumento dei lattati, ridotta produzione urinaria, etc.) (best practice statement).

Rianimazione con fluidi, farmaci inotropi e vasoattivi

Ci sono evidenze limitate per guidare la terapia ottimale con fluidi da somministrare nei pazienti post-arresto cardiaco. In uno studio durante il quale sono stati utilizzati un monitoraggio invasivo e la misurazione delle pressioni di riempimento, è stato osservato che sono stati somministrati fino a 5-7 L di fluido durante le prime 24 ore³⁰. Uno studio retrospettivo ha indicato che con un



algoritmo di trattamento, comprendente la misurazione della gittata cardiaca (PICCO) mediante l'analisi in continuo della curva della pressione arteriosa, volumi di fluido più grandi (intervallo di 4-5 L durante le prime 24 ore) erano associati a un'incidenza più bassa di danno renale acuto¹⁵⁸.

Le evidenze a confronto dell'utilizzo dei vari farmaci vasoattivi nei pazienti post-arresto cardiaco sono limitate, quindi questa raccomandazione è basata in generale su prove indirette nei pazienti critici. La Cochrane review più recente sull'utilizzo dei vasopressori nello shock ha incluso 28 RCT (n=3,497 pazienti) e non ha trovato alcun beneficio sulla mortalità da nessuno dei sei vasopressori valutati. Riconoscendo la noradrenalina come il vasopressore più comunemente usato, è stato suggerito che non erano necessarie importanti variazioni della pratica clinica¹⁵⁹. Poiché la noradrenalina è l'agente vasoattivo più largamente usato per pazienti post-arresto cardiaco, suggeriamo di usare la noradrenalina come agente vasoattivo di prima linea nei pazienti ipotesi post-arresto cardiaco. Un RCT recente che confrontava la noradrenalina con l'adrenalina in 57 pazienti con infarto miocardico acuto e shock cardiogeno è stata terminata precocemente a causa di un numero significativamente maggiore di shock refrattario nei pazienti trattati con adrenalina¹⁶⁰. Anche i trials pilota COMACARE e NEUROPROTECT hanno usato la noradrenalina come farmaco di elezione per raggiungere target di PAM più elevata^{131, 132}. Nessuno degli studi ha mostrato una qualsiasi evidenza di tachicardia significativa, di aritmie o di shock ricorrente nel gruppo con PAM più elevata, nonostante l'uso di dosi di noradrenalina significativamente più elevate rispetto al gruppo con PAM più bassa. Questo suggerisce che la noradrenalina è ben tollerata in pazienti post-arresto cardiaco¹³¹.

La disfunzione miocardica post-rianimazione spesso richiede un supporto inotropo. In base a dati sperimentali, il trattamento con dobutamina è il più utilizzato in questa situazione^{161, 162}, ma la risposta infiammatoria sistemica che ha luogo frequentemente in pazienti post-arresto cardiaco causa anche vasoplegia e grave vasodilatazione³⁰. Il trial NEUROPROTECT ha usato la dobutamina per aumentare l'indice cardiaco nel gruppo con PAM più elevata. Sebbene questa non abbia ridotto il danno neurologico, non ha neanche aumentato il danno miocardico¹³¹.

Steroidi

ILCOR ha eseguito un aggiornamento delle evidenze sull'uso degli steroidi nei pazienti post-arresto cardiaco nelle linee guida del 2020⁹. Tre piccoli RCT e un ampio studio osservazionale hanno affrontato l'uso di steroidi in pazienti post-arresto cardiaco¹⁶³⁻¹⁶⁶. Due RCT hanno usato steroidi sia durante la RCP per l'IHCA sia dopo il ROSC^{163, 164}. Il primo di questi RCT ha dimostrato una migliore sopravvivenza alla dimissione ospedaliera, con una combinazione di metilprednisolone, vasopressina, adrenalina durante l'arresto cardiaco e idrocortisone dopo il ROSC in pazienti con shock, rispetto all'uso solo di adrenalina e di placebo (9/48 [19%] rispetto a 2/52 [4%]; RR, 4,87; IC al 95%, da 1,17 a 13,79)¹⁶⁴. Il secondo RCT ha dimostrato una migliore sopravvivenza alla



dimissione ospedaliera con un favorevole esito neurologico con l'utilizzo di metilprednisolone, vasopressina, adrenalina durante l'arresto cardiaco e idrocortisone in pazienti con shock dopo il ROSC, rispetto all'uso solo di adrenalina e di placebo (18/130 [13,9%] rispetto a 7/138 [5,1%]; RR, 2,94; IC al 95%, da 1,16 a 6,50)¹⁶³. Il terzo RCT non ha dimostrato alcun beneficio con gli steroidi dopo il ROSC, ma ha incluso solo 50 pazienti¹⁶⁶. Recentemente è stato completato un trial che non è stato ancora pubblicato (NCT02790788). L'ILCOR ha raccomandato di iniziare una revisione sistematica una volta pubblicato il trial recentemente completato, e quindi di lasciare invariata la raccomandazione del trattamento del 2010¹⁶⁷.

- Le evidenze a supporto dell'utilizzo o meno degli steroidi nei pazienti con ROSC dopo arresto cardiaco sono limitate.

Fino a quando non vi saranno evidenze con maggiore certezza a supporto del loro utilizzo, suggeriamo di non somministrare di routine gli steroidi a pazienti post-arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza bassa).

Potassio

L'iperkaliemia è comune immediatamente dopo arresto cardiaco. Il successivo rilascio di catecolamine endogene e la correzione dell'acidosi metabolica e respiratoria favoriscono il trasporto intracellulare di potassio, causando ipokaliemia. L'iperkaliemia nel periodo di post-arresto cardiaco è associata a un outcome peggiore¹⁶⁸. L'ipokaliemia d'altra parte può predisporre ad aritmie ventricolari. In base a questi studi osservazionali, suggeriamo di mantenere la concentrazione di potassio sierico tra 4,0 e 4,5 mmol/L (best practice statement).

Supporto circolatorio meccanico

Se il trattamento rianimatorio con fluidi, inotropi e farmaci vasoattivi non è sufficiente a supportare la circolazione, considerare l'inserimento di un dispositivo meccanico di assistenza circolatoria (ad esempio, IMPELLA, Abiomed, Stati Uniti)^{126,169,170}. Uno studio ha indicato che il 10-15% dei pazienti con OHCA e shock cardiogeno in atto richiedono un supporto circolatorio meccanico¹⁷¹. Per i pazienti con shock cardiogeno senza arresto cardiaco alcuni centri approvano ancora l'uso di un contropulsatore aortico (IABP), sebbene il trial IABP-SHOCK II non sia riuscito a dimostrare che l'uso dell'IABP abbia migliorato la mortalità a 30 giorni in pazienti con infarto miocardico e shock cardiogeno^{172, 173}. Un recente piccolo RCT non ha trovato alcuna differenza nell'outcome in pazienti con infarto miocardico acuto e shock cardiogeno trattati con un dispositivo IMPELLA rispetto a IABP¹⁷⁴. Un altro studio retrospettivo comprendente solo pazienti post-arresto cardiaco non ha trovato alcuna differenza di outcome clinico ma un'incidenza di sanguinamento più elevata con l'uso del dispositivo IMPELLA rispetto all'IABP¹⁶⁹. Finora i trials su quale tipo di dispositivo meccanico sia superiore sembrano inconcludenti, e pertanto il loro uso deve essere deciso caso per caso.



Defibrillatori cardiaci impiantabili

Un defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) è un dispositivo usato per il trattamento di alcune aritmie che mettono a rischio la sopravvivenza del paziente. La Società Europea di Cardiologia ha pubblicato le linee guida sulle indicazioni al posizionamento di ICD¹⁷⁵. Un ICD può essere impiantato in prevenzione primaria o secondaria. La prima si applica ai pazienti che non hanno avuto un'aritmia pericolosa ma che sono considerati ad alto rischio. Questo gruppo include pazienti con cardiomiopatie, sindromi aritmiche primarie ereditarie, malattie cardiache congenite, ma anche pazienti con aritmie primarie in cuori strutturalmente normali^{176, 177}. La prevenzione secondaria si riferisce a pazienti che sono già sopravvissuti ad un evento aritmico severo e che sono ancora considerati a rischio di ulteriori eventi. È necessaria una selezione accurata dei pazienti per identificare coloro che possono avere un beneficio dall'impianto di un ICD prevenendo una morte improvvisa su base aritmica.

DISABILITÀ (OTTIMIZZAZIONE DEL RECUPERO NEUROLOGICO)

CONTROLLO DELLE CRISI EPILETTICHE

Le crisi epilettiche sono riportate nel 20-30% di pazienti dopo ricovero in UTI a seguito di un arresto cardiaco, e sono di solito un segno di un grave danno cerebrale ipossico-ischemico. Le crisi possono essere osservate come convulsioni cliniche (crisi epilettiche) e/o come attività all'EEG (crisi elettriche). Il mioclono consiste in brevi contrazioni muscolari involontarie simili a scosse che compaiono in modo improvviso, e sono di gran lunga il tipo più comune di convulsioni cliniche in pazienti post-arresto cardiaco^{178, 179}. Esse sono spesso generalizzate, ma possono essere focali (periodica apertura degli occhi, deglutizione, contrazioni diaframmatiche, etc.) o multifocali¹⁸⁰. Esse si sviluppano tipicamente durante i primi 1-2 giorni dopo l'arresto e sono spesso transitorie durante i primi giorni della settimana. Esse sono associate a una prognosi sfavorevole, ma alcuni pazienti sopravvivono con un buon esito neurologico^{181, 182}. La maggior parte del mioclono post-ipossico ha un'origine corticale¹⁸³, e l'EEG mostra scariche sincrone periodiche o la burst suppression in una percentuale rilevante di pazienti¹⁸¹. Convulsioni tonico-cloniche focali o generalizzate hanno luogo anche dopo l'arresto cardiaco, ed è comune che un singolo paziente presenti diversi sottotipi di crisi convulsive¹⁷⁸. La sindrome di Lance-Adams è una forma relativamente rara di mioclono che si sviluppa di solito in un paziente che ha recuperato la coscienza^{184, 185}. Essa è più comune dopo arresto cardiaco ipossico e colpisce principalmente gli arti dove è indotta da azioni intenzionali o da stimolazione sensoriale. Essa può essere disabilitante e spesso diventa cronica¹⁸². Alcune evidenze che aggiornano queste linee guida sono contenute in una revisione sistematica dell'ILCOR CoSTR del 2015 e che è stata aggiornata nel 2020⁹.

Le raccomandazioni del trattamento aggiornate al 2020 sono:

- Non suggeriamo l'utilizzo di una terapia antiepilettica in profilassi nel post-arresto cardiaco



in pazienti sopravvissuti (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).

- Sugeriamo il trattamento delle crisi epilettiche nel post-arresto cardiaco in pazienti sopravvissuti (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).

Gli studi che usano il monitoraggio continuo con l'EEG rivelano che l'attività epilettiforme e le convulsioni cliniche sono ugualmente comuni, e che vi è una sostanziale sovrapposizione degli eventi¹⁸⁶. La valutazione delle crisi elettrografiche è spesso confusa dagli effetti concomitanti del danno cerebrale, dai fattori metabolici e dalla sedazione, rendendo più difficile valutare le correlazioni cliniche e gli effetti del trattamento.

L'attuale terminologia dell'EEG dalla Società Americana di Neurofisiologia Clinica (ACNS)¹⁸⁷ definisce inequivocabili le crisi elettrografiche con criteri rigidi e prudenziali, che tipicamente non sono soddisfatti nei pazienti post-arresto¹⁸⁶. La maggior parte di questi pazienti presenta invece tracciati dell'EEG che possono essere definiti come "crisi" elettrografiche ma allo stesso modo possono anche non essere definite tali e dipendono dall'interpretazione che il neurologo attribuisce al tracciato EEG.

I farmaci sedativi hanno potenti effetti di soppressione delle crisi convulsive, e sono raccomandati come trattamento di terza linea dello stato epilettico. Durante i primigiorni dopo l'arresto cardiaco, mentre il paziente è ventilato meccanicamente e trattato con il TTM, vengono utilizzati propofol e benzodiazepine. In base al dosaggio, questi farmaci, sopprimono il mioclono clinico e l'attività epilettiforme all'EEG^{188, 189}. Le crisi convulsive possono essere mascherate durante la sedazione. Le evidenze in base alle quali i farmaci antiepilettici convenzionali (principalmente valproato e levetiracetam) sopprimono l'attività epilettica all'ECG dei pazienti post-arresto cardiaco sono limitate¹⁹⁰. È noto che questi farmaci sopprimono il mioclono di altre origini¹⁹¹. La fenitoina e la fosfenitoina sono ancora largamente usati per il trattamento dello stato epilettico. Tuttavia, nei pazienti post-arresto cardiaco gli effetti inotropi negativi e vasodilatatori li rendono meno idonei¹⁹². In un trial recente, il valproato, il levetiracetam e la fosfenitoina si sono dimostrati ugualmente efficaci nel risolvere lo stato epilettico convulsivo, ma la fosfenitoina ha causato più episodi di ipotensione¹².

Attualmente non vi sono prove a supporto del trattamento profilattico con farmaci antiepilettici nel post-arresto. Studi precedenti sugli effetti di dosi di boli di tiopentone¹⁹³ e di diazepam/magnesio¹⁹⁴ dopo la rianimazione non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza o di funzione neurologica, ma questi studi sono stati progettati per studiare la neuroprotezione, non la soppressione di convulsioni. Se il trattamento delle convulsioni cliniche ed elettriche rilevate al tracciato EEG altera l'outcome dei pazienti non è stato studiato precedentemente in modo randomizzato, ma è attualmente in corso un trial multicentrico sul trattamento aggressivo dello stato epilettico post anossico¹⁹⁵. In una case series, dal 4 al 44% dei



pazienti con uno stato epilettico post-anossico ha avuto un buon esito neurologico¹⁹⁶⁻¹⁹⁹. Questi pazienti sono stati trattati di solito con multipli farmaci antiepilettici, e hanno avuto un risveglio ritardato, spesso dopo oltre due settimane.

L'EEG è uno strumento importante sia per rilevare l'attività elettrica cerebrale in un paziente con crisi convulsive cliniche, sia per monitorare gli effetti del trattamento. Il brivido è un comune spasmo che mima le convulsioni durante il TTM. Il trattamento attivo dello stato epilettico necessita di solito di un monitoraggio ripetuto e routinario di EEG o di un monitoraggio EEG continuo. Il vantaggio relativo dell'EEG continuo rispetto all'EEG tradizionale non è stato ancora dimostrato. Il monitoraggio dell'EEG continuo è laborioso, e probabilmente aumenta significativamente il costo della terapia nel paziente. La netta efficienza in termini di costo di questo approccio è controversa e può dipendere sostanzialmente dalla situazione²⁰⁰⁻²⁰¹.

Poiché le crisi convulsive post-anossiche e lo stato epilettico sono manifestazioni del danno cerebrale ipossico-ischemico, una valutazione della prognosi e la possibilità di un eventuale buon esito sono componenti fondamentali di una strategia di trattamento. Il tracciato di fondo dell'EEG è importante, ma a volte può essere difficile da valutare se vi sono abbondanti crisi ravvicinate. Un tracciato continuo, di normale voltaggio, con reattività presente sono caratteristiche benigne, mentre il tracciato burst suppression o la presenza di un background soppresso senza reattività sono caratteristiche correlate a una prognosi peggiore^{181, 199}. L'inizio precoce (<24 ore) delle convulsioni all'EEG prima del recupero del ritmo di fondo continuo è associato a una prognosi peggiore^{197, 202, 203}. In questi pazienti, l'EEG è spesso influenzato dal trattamento in corso. Si suggerisce quindi che siano ottenute ulteriori informazioni relative alla gravità del danno cerebrale con metodiche non influenzate significativamente da farmaci sedativi e antiepilettici, come ad esempio i potenziali evocati somatosensoriali, la NSE sierica e gli studi neuroradiologici (preferibilmente la RMN).

Le convulsioni possono aumentare il tasso metabolico cerebrale ed esacerbare il danno cerebrale causato dall'arresto cardiaco: trattare quindi le convulsioni con levetiracetam e/o valproato di sodio. Considerare le possibili interazioni tra farmaci. Dopo il primo evento, iniziare la terapia di mantenimento. Ulteriori opzioni di trattamento includono perampanel, zonisamide o topiramato.

Considerare una dose aumentata di propofol o di benzodiazepine per sopprimere il mioclono e le convulsioni elettrografiche. Il tiopentone o il fenobarbital possono essere considerati in pazienti selezionati.

Il trattamento con sedativi e farmaci antiepilettici convenzionali in dosi elevate può ritardare il risveglio, prolungare la necessità di ventilazione meccanica, e prolungare la permanenza in



terapia intensiva²⁰⁴. Considerare che il mioclono generalizzato in combinazione con scariche epilettiformi possono rappresentare segni precoci della sindrome di Lance-Adams che è compatibile con il risveglio e un buon esito neurologico^{181, 184}. In tali casi, il trattamento aggressivo può confondere l'esame clinico e portare a una prognosi troppo pessimistica.

CONTROLLO DELLA TEMPERATURA*

È stata condotta una revisione sistematica globale del TTM per il CoSTR del 2015^{122, 205-207}. Seguendo una revisione dei trials per il CoSTR del 2020, queste raccomandazioni ILCOR sul trattamento rimangono invariate rispetto al 2015⁹.

- Raccomandiamo di selezionare e di mantenere una temperatura target costante tra 32 °C e 36 °C per quei pazienti in cui è usato il controllo della temperatura (raccomandazione forte, prove di moderata qualità). Se certe sottopopolazioni di pazienti con arresto cardiaco possano beneficiare di temperature più basse (32 °C-34 °C) o più elevate (36 °C) non è noto, e potrà essere chiarito da ulteriori ricerche.
- Raccomandiamo la gestione controllata della temperatura rispetto a una gestione non controllata negli adulti con OHCA con un ritmo iniziale defibrillabile che rimangono comatosi dopo il ROSC (raccomandazione forte, prove di bassa qualità).
- Suggeriamo la gestione controllata della temperatura rispetto a una gestione non controllata della temperatura per adulti con OHCA con un ritmo iniziale non defibrillabile che rimangono comatosi dopo il ROSC (raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa).
- Suggeriamo la gestione controllata della temperatura rispetto a una gestione non controllata della temperatura per adulti con IHCA con un qualsiasi ritmo iniziale che rimangono comatosi dopo il ROSC (raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa).
- Suggeriamo che se è usata la TTM, la durata deve essere almeno di 24 ore (raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa).
- Non raccomandiamo l'uso di routine del raffreddamento preospedaliero con un'infusione rapida di grandi volumi di fluidi EV freddi immediatamente dopo il ROSC (raccomandazione forte, prove di moderata qualità).
- Suggeriamo la prevenzione e il trattamento della febbre in adulti persistentemente comatosi dopo il completamento della TTM tra 32 °C e 36 °C (raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa).

* **ADDENDUM IRC**

* Sulla base delle nuove linee guida ERC-ESICM 2022 (Sandroni C, et al. Intensive Care Med 2022 48:261–269) per la gestione della temperatura nei pazienti adulti sopravvissuti ad arresto cardiaco (sia intra- che extra-ospedaliero) riportiamo di seguito le raccomandazioni che aggiornano e integrano quanto proposto nelle linee guida 2021:

- È raccomandato il monitoraggio continuo della temperatura interna nei pazienti in stato di coma



dopo ROSC (raccomandazione di buona pratica clinica).

- È raccomandata la prevenzione attiva della febbre (definita come temperatura centrale superiore a 37,7°C) nei pazienti in stato di coma dopo ROSC (raccomandazione debole, prove di qualità bassa).
- È raccomandata la prevenzione della febbre per almeno 72 ore dopo ROSC nei pazienti in stato di coma (raccomandazione di buona pratica clinica).
- Il controllo della temperatura può essere ottenuto con la semplice esposizione ambientale del paziente, con l'uso di antipiretici oppure, qualora questi mezzi non siano sufficienti, con l'uso di dispositivi di raffreddamento con target 37,5°C (raccomandazione di buona pratica clinica).
- Non si dispone al momento di evidenze sufficienti per raccomandare o rigettare il controllo della temperatura con target 32-36°C in sottopopolazioni di pazienti con arresto cardiaco o utilizzando sistemi di raffreddamento rapido e la ricerca dovrà impegnarsi in questo campo per fornire nuove evidenze. Non è raccomandato il riscaldamento attivo dei pazienti comatosi che si presentino in ipotermia lieve dopo ROSC (raccomandazione di buona pratica clinica).
- Si conferma la raccomandazione contro l'uso routinario del raffreddamento preospedaliero con un'infusione rapida di grandi volumi di fluidi EV freddi immediatamente dopo il ROSC (raccomandazione forte, prove di moderata qualità).

Trattamento della febbre

La definizione di febbre varia in differenti studi e, generalmente non viene riportata una valutazione specifica della causa (ad esempio, ischemia-riperfusion, febbre neurogena, infezione). Un ampio studio osservazionale che ha esaminato misurazioni seriate in più di 35.000 individui ha concluso che la temperatura corporea media, misurata nella cavità orale, era di 36,6 °C (intervalli di confidenza del 99%: 35,3 °C-37,7 °C) in adulti sani²⁰⁸.

Una ragionevole definizione di febbre è quindi una temperatura corporea superiore a 37,7 °C, come usato recentemente in un ampio trial randomizzato di arresto cardiaco¹⁴. Tuttavia, questa definizione in pazienti critici fa affidamento a misure della temperatura "interna" (ovvero, nel sangue, vescicali ed esofagee) ed è solo una stima della temperatura cerebrale, la quale potrebbe essere superiore a questa da 0,4 °C a 2,0 °C²⁰⁹.

La febbre è comune durante i primi 2-3 giorni dopo l'arresto cardiaco, ed è associata, in studi osservazionali, a esiti peggiori²¹⁰. La febbre dopo TTM (ovvero, induzione di ipotermia a 32-36 °C) è definita ipertermia da rimbalzo ed è associata a esiti peggiori, in particolare se raggiunge temperature elevate^{211, 212}. In realtà, se la febbre contribuisca a un esito neurologico sfavorevole o se sia solo un marcatore del danno cerebrale grave non è noto. Finora, nessun trial randomizzato ha confrontato la normotermia controllata (ossia, mantenendo la temperatura target sotto 37,8 °C) verso un trattamento senza controllo della febbre.



Gestione mirata della temperatura

Raffreddamento rispetto alla normotermia

Una meta-analisi dimostra che l'ipotermia lieve risulta neuroprotettiva e migliora l'outcome in modelli animali di arresto cardiaco²¹³. Gli autori concludono che possono esserci "translational gaps" in quanto la ricerca su grandi animali (girencefali) e animali con comorbidità non è comune. La teoria per cui l'abbassamento della temperatura interna sopprime diverse vie dannose portando a morte neuronale è ben consolidato, ma i meccanismi specifici della neuroprotezione ipotermica non sono chiari²¹⁴. L'ipotermia diminuisce il tasso metabolico cerebrale di ossigeno (CMRO₂) di circa il 6% per ogni grado centigrado di riduzione della temperatura interna, e questo riduce il rilascio di aminoacidi eccitatori e la produzione di radicali liberi^{215, 216}. Tuttavia, nell'intervallo di temperatura da 33 °C a 36 °C, nei pazienti adulti, non vi è alcuna differenza nella risposta citokinica infiammatoria²¹⁷.

Tutti gli studi che hanno valutato pazienti in stato post-arresto cardiaco e trattati con ipotermia lieve, hanno incluso solo pazienti con alterazione dello stato di coscienza (ovvero, Glasgow coma scale <9). Un trial randomizzato e uno semi-randomizzato hanno dimostrato, in pazienti comatosi dopo OHCA testimoniato con un ritmo iniziale defibrillabile, un migliore outcome neurologico alla dimissione ospedaliera o a 6 mesi^{218, 219}. Il raffreddamento in questi studi è stato iniziato in un lasso temporale che va da alcuni minuti a alcune ore dopo il ROSC, ed è stata mantenuta una temperatura target di 32-34 °C per 12-24 ore. Questi due trial hanno rappresentato l'inizio della terapia post-arresto cardiaco. Recentemente, un trial multicentrico francese, ha randomizzato randomizzato 581 pazienti adulti rimasti comatosi dopo rianimazione da IHCA o OHCA con un ritmo iniziale non defibrillabile (ovvero, asistolia e PEA) trattandoli con una temperatura target di 33°C o di 37 °C per 24 ore¹³. L'utilizzo del TTM a 33°C ha portato ad una percentuale più elevata di pazienti sopravvissuti con un buon outcome neurologico, valutati con uno score che valuta la performance cerebrale (CPC) di 1-2, (10,2% rispetto a 5,7%, differenza 4,5%; IC al 95% da 0,1 a 8,9; p=0,04) a 90 giorni, mentre non c'è stata differenza di mortalità (81,3% rispetto a 83,2%, differenza 1,9; IC al 95% da 8,0 a 4,3). Il vantaggio di una temperatura target più bassa è stato più evidente nei pazienti con minori tempi per il ROSC (<15 min) e nei pazienti con IHCA. Questi risultati differiscono da un precedente studio retrospettivo di registro su 1830 pazienti con OHCA non defibrillabile, in cui un outcome neurologico sfavorevole era più comune tra quelli con ipotermia lieve (OR adattato 1,44 [IC al 95% da 1,04 a 2,01]²²⁰. Lo studio TTM 2 ancora in corso, confronterà, su 1900 pazienti, i risultati sul trattamento con l'ipotermia a 33°C rispetto alla normotermia (<37,8 °C) durante un periodo di intervento di 40 ore, e valuterà l'efficacia delle procedure di raffreddamento rispetto alla gestione della febbre in pazienti con arresto cardiaco¹⁴.

Tempi per l'inizio dell'ipotermia

I dati su animali suggeriscono che il TTM deve essere iniziato il più presto possibile²²¹,



nonostante ritardi anche di diverse ore sembrano essere neuroprotettivi in diverse specie²¹³. In alcuni RCT è stato esaminato il raffreddamento precoce, ossia iniziato in ambito preospedaliero dopo il ROSC^{222, 223}; sebbene la temperatura target venga ottenuta più velocemente rispetto ad un raffreddamento ospedaliero standard, non è stato riportato alcun effetto significativo sull'outcome dei pazienti. Inoltre, in uno studio preospedaliero l'uso di liquidi freddi per indurre l'ipotermia precoce è stato associato ad una maggiore frequenza di re-arresti cardiaci nel setting preospedaliero e alla comparsa di un più frequente riscontro di edema polmonare all'ammissione ospedaliera rispetto al gruppo di controllo²²⁴. L'ipotermia intra-arresto (ovvero, iniziata durante la RCP) è stata proposta come metodo efficace per iniziare il TTM; tuttavia, l'uso di liquidi freddi durante la RCP in un ampio RCT in pazienti con OHCA, non ha dimostrato un miglioramento dell'outcome con questa strategia, ma persino una riduzione del tasso di ROSC in pazienti con un ritmo iniziale defibrillabile²²⁴. Un piccolo trial di fattibilità²²⁵ e una RCT²²⁶ hanno esaminato l'uso del raffreddamento transnasale, che può indurre un rapido raffreddamento in pazienti con OHCA. Nonostante in entrambi gli studi non siano stati riportati benefici significativi sull'outcome dei pazienti, nel secondo trial un'analisi a posteriori, nel sottogruppo di pazienti con un ritmo iniziale defibrillabile in cui il raffreddamento è iniziato a <20 minuti dal collasso, ha dimostrato un migliore esito neurologico a 90 giorni^{226, 227}.

Temperatura target ottimale durante l'ipotermia

Il TTM-trial ha randomizzato 950 pazienti con OHCA con ritmi iniziali sia defibrillabili che non defibrillabili con un controllo della temperatura per 36 ore (ovvero, 28 ore alla temperatura target seguita da una fase di riscaldamento lento) e il controllo della febbre fino a 72 ore dopo la randomizzazione; le due temperature target durante la fase dell'intervento erano di 33°C o di 36°C²⁷. Per la valutazione della prognosi e la sospensione della terapia di sostegno vitale (WLST) sono stati seguiti rigidi protocolli. Non vi è stata alcuna differenza nell'outcome primario (ossia, mortalità da tutte le cause; hazard ratio 1,06 [IC al 95% da 0,89 a 1,28]) o nell'outcome neurologico a 6 mesi (rischio relativo 1,02 [da 0,88 a 1,16]). Anche l'outcome neurologico e la funzione cognitiva erano simili^{228, 229}, così come i valori dei biomarcatori di danno cerebrale^{230, 231}. Il TTM a 33 °C è stato associato, rispetto al TTM a 36°C, ad una frequenza cardiaca diminuita, ad una lattacidemia elevata, alla necessità di un aumentato supporto di vasopressore e ad un punteggio SOFA cardiovascolare più elevato^{136, 232}. Un trial randomizzato a tre braccia ha confrontato le temperature target a 32°C vs 33°C e 34°C e non ha trovato alcuna differenza in termini di outcome neurologico a 90 giorni, valutato come Punteggio Rankin modificato (RSm) da 0 a 3, (62,3% (IC al 95% da 48,3 a 76,6) rispetto a 68,2%, IC al 95% da 52,4 a 81,4) rispetto al 65,1% (IC al 95% da 49,0 a 79,0))²³³. Dalla pubblicazione delle linee guida precedenti, molti centri hanno cambiato ad una temperatura target a 36°C nella pratica clinica^{234, 235}. Secondo i report, il cambiamento a 36°C ha portato ad un peggior controllo della temperatura e alla comparsa di febbre più precocemente²³⁶, ma altri report hanno mostrato una buona compliance con un



protocollo a 36°C e un possibile vantaggio clinico, come ad esempio un risveglio più precoce, un minore uso di sedativi²³⁷. I risultati di due ampie analisi, una del registro CARES negli Stati Uniti²³⁸ e una della Società Australiana e Neozelandese di Terapia Intensiva (ANZICS-CORE)²³⁹, indicano che dopo la pubblicazione del TTM-trial ha avuto luogo nelle UTI un cambiamento diffuso dell'uso del TTM, che ha condotto ad un aumento medio della temperatura di trattamento e un inferiore utilizzo del TTM. Inoltre, la sopravvivenza risultava diminuita, anche se non è stata associata statisticamente a un minor utilizzo del TTM²³⁸. In questa situazione non è quindi possibile stabilire una temperatura ottimale durante l'ipotermia lieve, ed è richiesto un numero maggiore di studi di alta qualità²⁴⁰.

Durata dell'ipotermia

La durata ottimale dell'ipotermia lieve nel trattamento termico non è nota, nonostante il periodo più comunemente utilizzato sia di 24 ore. Trial precedenti hanno trattato pazienti con TTM da 12 a 28h^{27, 218, 219}. Due trial osservazionali non hanno trovato alcuna differenza negli outcome nei TTM con 24 ore rispetto a 72 ore^{241, 242}. Un recente trial randomizzato (n=351) ha confrontato il TTM a 33°C di durata 48h vs 24h nei pazienti rimasti comatosi dopo OHCA²⁴³. Non vi è stata alcuna differenza significativa nel riscontro di outcome neurologico sfavorevole tra i due gruppi (differenza assoluta 4,9%; rischio relativo (RR) per una CPC 1-2 a 6 mesi 1,08, IC al 95% da 0,93 a 1,25). Nel gruppo di raffreddamento prolungato gli eventi avversi sono stati più comuni (RR 1,06, IC al 95% da 1,01 a 1,12).

Controindicazioni della gestione mirata della temperatura

Entro l'intervallo raccomandato del TTM da 32 a 36°C sono state riconosciute poche controindicazioni, se non addirittura nessuna. I risultati di un'analisi post hoc del TTM-trial hanno suggerito che, se è presente una compromissione cardiovascolare grave a 33°C, si potrebbe utilizzare una temperatura maggiore²³².

ALTRE TERAPIE PER IL MIGLIORAMENTO DELL'ESITO NEUROLOGICO

Nonostante diversi risultati positivi condotti in setting sperimentali¹⁸, diversi farmaci testati non sono riusciti a dimostrare un effetto clinico positivo^{64, 193, 194, 244-247}. Più recentemente, la eritropoietina²⁴⁸, la ciclosporina²⁴⁹ e la exenatide²⁵⁰ usate da sole o in associazione all'ipotermia lieve, non hanno dimostrato di aumentare la sopravvivenza con esito neurologico intatto se incluse nel trattamento di pazienti post-arresto. La combinazione di xenon e di ipotermia lieve, che in situazioni sperimentali risulta essere superiore rispetto alla sola ipotermia lieve^{18, 251} è stata studiata in diversi trial senza effetti convincenti²⁵²⁻²⁵⁴ ed è tuttora sottoposta a un'ulteriore valutazione clinica (XePOHCAS, EudraCT Numero 2017-00251432).

Inoltre, farmaci anestetici volatili hanno dimostrato effetti positivi sul recupero cardiaco e cerebrale in situazioni sperimentali²⁵⁵ e in studi clinici di fattibilità²⁵⁶⁻²⁵⁸, ma mancano i dati



degli outcome. Recentemente, è stato dimostrato che le cellule cerebrali dei maiali possono sopravvivere e mostrare attività elettrica per più di 4-6 ore dopo la decapitazione, quando in condizioni di studio è stata eseguita la riperfusione del cervello²⁵⁹. Sistemi altamente specifici di supporto vitale extracorporeo (ossia, la riperfusione controllata del corpo intero) hanno dimostrato di dare una buona sopravvivenza neurologica dopo 15-20 min di arresto cardiaco sperimentale e in esseri umani^{260, 261}. Questi sistemi sono attualmente sottoposti a un'ulteriore valutazione clinica²⁶².

GESTIONE GENERALE IN TERAPIA INTENSIVA

Vi è stata una revisione sistematica recente e un CoSTR di ILCOR sull'utilizzo degli antibiotici a scopo profilattico^{9, 263}. La raccomandazione ILCOR afferma:

- Non suggeriamo di usare antibiotici profilattici in pazienti dopo il ROSC (raccomandazione debole, prove di certezza bassa).

Le rimanenti linee guida della gestione generale della UTI di pazienti in post-arresto cardiaco sono basate sull'opinione di esperti. La maggior parte degli aspetti della terapia post-arresto cardiaco seguono le pratiche generali della UTI.

Alcune differenze e sfumature sono peculiari. Alcuni aspetti generali della terapia intensiva sono stati studiati separatamente nella popolazione dell'arresto cardiaco, ma i pazienti con arresto cardiaco sono stati inclusi nei trials sulla pratica clinica generale della terapia intensiva. Le caratteristiche specifiche dei pazienti post-arresto cardiaco includono il rischio di danno cerebrale, e devono quindi applicare i principi della terapia intensiva neurologica, l'insorgenza elevata di disfunzione miocardica, l'uso di anticoagulanti e antiaggreganti, e in aggiunta l'alto rischio di polmonite da aspirazione. La permanenza dei pazienti post arresto cardiaco in terapia intensiva varia da tre giorni a diverse settimane, a causa delle differenze nel tempo di risveglio. Questo influenza certi aspetti della terapia, come ad esempio l'inizio e la gestione della nutrizione.

Molti pazienti post-arresto cardiaco richiederanno una appropriata sedazione e gestione del dolore, in particolare quelli che sono stati trattati con il TTM. Durante il TTM, il tremore è comune e può essere gestito con oppioidi e la sedazione. Il TTM influenza il metabolismo di diversi farmaci comportando, in generale, effetti prolungati. Un RCT ha confrontato l'uso di propofol e di fentanil con midazolam e fentanil²⁶⁴. In un trial di 59 pazienti, l'uso di propofol e di remifentanil ha avuto come risultato un tempo più breve di risveglio, ma è stato associato a una necessità più frequente di noradrenalina²⁶⁴. Risultati simili sono stati dimostrati in studi osservazionali²⁶⁵. Le interruzioni della sedazione devono essere eseguite dopo che è stato completato il riscaldamento del TTM.



Studi osservazionali hanno dimostrato un beneficio nell'uso di bloccanti neuromuscolari^{266, 267}, ma un piccolo trial randomizzato non è riuscito a dimostrare questi benefici²⁶⁸. Una meta-analisi ha dimostrato effetti benefici sull'outcome in pazienti con ARDS e ipossiemia critica trattati con bloccanti neuromuscolari²⁶⁹. Pertanto, in pazienti con ipossiemia critica e ARDS dopo arresto cardiaco, visti i trial di utilizzo nell'ARDS, può essere considerato l'uso di un bloccante neuromuscolare. I pazienti devono essere posizionati con il capo inclinato di 30°. Questo può diminuire la pressione intracranica (PIC) e diminuire il rischio di polmonite da aspirazione. Molti pazienti sono ad alto rischio di sviluppare una polmonite da aspirazione e associata alla ventilazione²⁷⁰. Un recente RCT ha esaminato l'uso profilattico di antibiotici in pazienti con OHCA²⁷¹. Benché lo studio abbia mostrato una diminuzione della polmonite associata alla ventilazione, non ha trovato altre significative differenze per gli altri outcome clinici; quindi gli antibiotici profilattici non sono raccomandati. Tuttavia, gli antibiotici possono essere considerati nei casi di chiari infiltrati sospetti alla radiografia del torace.

I pazienti richiedono un sondino nasogastrico per decomprimere eventuale distensione addominale. Un piccolo studio osservazionale ha indicato che la nutrizione enterale a basse dosi è tollerata durante la TTM dopo l'OHCA²⁷². La nutrizione gastrica può essere iniziata a basse velocità (nutrizione trofica) durante il TTM e aumentata dopo il riscaldamento, se indicato. Nel caso si utilizzi il TTM a 36°C come temperatura target, la nutrizione gastrica trofica può essere iniziata anche prima.

L'uso routinario della profilassi dell'ulcera peptica in pazienti in terapia intensiva non diminuisce la mortalità^{273, 274}. Tuttavia, una recente meta-analisi ha dimostrato che in pazienti ad alto rischio l'uso della profilassi dell'ulcera ha diminuito il sanguinamento gastrointestinale²⁷⁵. I pazienti in post-arresto cardiaco sembrano essere a rischio aumentato rispetto a pazienti della UTI generale, considerato l'uso di agenti anticoagulanti e antiepilettici sia nel pre- sia nel post-arresto²⁷⁶. Quindi, sembra ragionevole somministrare nei pazienti in post-arresto cardiaco la profilassi per l'ulcera da stress, in particolare in quelli con alterazioni della coagulazione³⁵.

A meno che i pazienti non ricevano anticoagulanti per un infarto miocardico o un'ischemia, è raccomandata la profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in pazienti critici^{277, 278}. L'uso di farmaci antiaggreganti piastrinici non previene le TVP²⁷⁹. I pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero sono a rischio di sviluppare le TVP, in particolare se trattati con il TTM²⁸⁰. Questo sembra più comune in quelli trattati con un dispositivo invasivo, probabilmente correlato al posizionamento di un catetere nella vena femorale²⁸¹. Non esistono trial specifici sulla profilassi della TVP in pazienti con arresto cardiaco. Pertanto, il trattamento deve essere individualizzato ed essere basato sulle raccomandazioni generali della UTI²⁷⁷.



L'iperglicemia è comune dopo l'OHCA¹⁶⁸ ed è gestita in maniera migliore con un'infusione continua di insulina.

Le Linee Guida del 2019 dell'American Diabetes Association raccomandano un target di glucosio con un range di 7,8-10,0 mmol/L (140-180 mg/dL) per la maggior parte dei pazienti critici²⁸². Uno stretto controllo glicemico non sembra apportare alcun beneficio e può essere associato all'ipoglicemia (<4,0 mmol/L (<70 mg/dL)²⁸³, la quale è dannosa nei pazienti critici²⁸⁴. In generale, le soluzioni contenenti glucosio non sono raccomandate nei pazienti con un danno cerebrale²⁸⁵, ma possono essere necessarie per il trattamento dell'ipoglicemia²⁸⁴.

PROGNOSI

Circa i due terzi dei pazienti accolti in terapia intensiva in coma a seguito di un OHCA muoiono a causa di un danno cerebrale ipossico-ischemico^{23, 24}. Una parte minore di questi decessi sono dovuti ad una conseguenza diretta del danno cerebrale ipossico-ischemico che comporta una perdita irreversibile delle funzioni cerebrali e quindi, la morte cerebrale²⁸⁶. Tuttavia, la maggior parte dei decessi si devono alla sospensione attiva della terapia di sostegno vitale (WLST) nei pazienti in cui la gravità del danno cerebrale ipossico-ischemico indica che la sopravvivenza con outcome neurologico sfavorevole sarà molto probabile^{26, 287}.

Una valutazione accurata della prognosi è essenziale al fine di evitare una inappropriata WLST nei pazienti che hanno ancora una probabilità di un significativo recupero neurologico e, allo stesso tempo, di evitare trattamenti futili in pazienti con un danno neurologico grave e irreversibile.

MISURE DI OUTCOME NEGLI STUDI SULLA PROGNOSI NEUROLOGICA

L'outcome neurologico a seguito di un arresto cardiaco viene comunemente descritto attraverso la scala Cerebral Performance Category (CPC)²⁸⁸. La CPC è espressa come una scala di 5 punti: CPC 1 (disabilità neurologica lieve o assente); CPC 2 (disabilità neurologica moderata); CPC 3 (disabilità neurologica grave); CPC 4 (stato vegetativo persistente); e CPC 5 (morte). Un'altra scala di misura comunemente usata è il modified Rankin scale (mRS)²⁸⁹, la quale si articola in 7 gradi, da 0 (assenza di sintomi) a 6 (morte). Nel 2018, uno statement di ILCOR²⁹⁰ suggeriva per la misurazione del recupero funzionale, l'utilizzo della scala mRS rispetto a CPC, in quanto più idoneo a discriminare tra disabilità lieve e moderata^{291, 292}, con una notevole grado di concordanza inter-osservatore²⁹³. Tuttavia, nella maggior parte degli studi sulla prognosi neurologica dopo arresto cardiaco è ancora usata la CPC.

Sia per scopi di chiarezza che per semplificazione di analisi statistica, negli studi sulla prognosi neurologica dopo arresto cardiaco, l'outcome è dicotomizzato in "favorevole" o "sfavorevole". Tuttavia, non vi è un consenso universale su ciò che rappresenta un esito neurologico sfavorevole. Fino al 2006, la maggior parte degli studi sulla prognosi neurologica riportava come outcome



sfavorevole la CPC 4 o 5 (stato vegetativo o morte), mentre come buon esito la CPC da 1 a 3 (disabilità neurologica da assente a grave). Successivamente al 2006 un crescente numero di studi ha incluso la CPC 3 (disabilità neurologica grave) tra gli outcome neurologici sfavorevoli²⁹⁴. In una recente revisione sistematica¹⁵, tra 94 studi totali sulla prognosi neurologica dopo arresto cardiaco, 90 (96%) hanno definito un esito neurologico sfavorevole come CPC da 3 a 5 e solo quattro come CPC da 4 a 5.

Negli studi sull'accuratezza prognostica, un predittore (index test) viene valutato per la sua capacità di prevedere un outcome. Questo modello è simile a quello degli studi sull'accuratezza diagnostica. Tuttavia, mentre negli studi sull'accuratezza diagnostica l'index test è valutato rispetto ad un altro test che rappresenta lo standard di riferimento, o gold standard, gli studi sull'accuratezza prognostica valutano l'index test rispetto all'insorgenza dell'evento previsto (condizione target) dopo l'esecuzione del test²⁹⁵. Quando i risultati sono espressi in un sistema binario (ossia, positivi rispetto a negativi) l'accuratezza è espressa usando la sensibilità e la specificità, che misurano la capacità del test di identificare quelli che, rispettivamente, svilupperanno o non svilupperanno la condizione target. Dato che la maggior parte delle prognosi neurologiche prevede un esito neurologico sfavorevole, è desiderabile avere un'elevata specificità (ossia, una percentuale molto bassa di previsioni falsamente pessimistiche che conducono potenzialmente ad una WLST non appropriata). Preferibilmente, un index test dovrebbe avere una specificità del 100%, ossia la sua percentuale di falsi positivi (PFP) dovrebbe essere zero, ma nella pratica questo è difficile da ottenere. Non vi è un consenso universale su quanto specifico deve essere un index test per la prognosi neurologica dopo arresto cardiaco. In una recente survey, su 640 operatori sanitari, la maggioranza (56%) aveva ritenuto accettabile una PFP per la WLST $\leq 0,1\%$ ²⁹⁶. Insieme al valore assoluto della specificità, è oltremodo importante la precisione della sua stima. Un test molto specifico che prevede un outcome neurologico sfavorevole è di limitato utilizzo clinico quando la sua precisione è bassa (ossia, quando sono ampi gli intervalli di confidenza [IC] attorno alla stima della sua specificità), poiché questo indica un alto grado di incertezza attorno alla specificità stimata. Nella ERC-ESICM Advisory statement sulla prognosi neurologica dopo arresto cardiaco del 2014²⁹⁷, i predittori più forti sono stati identificati come quelli in cui il limite superiore dell'IC al 95% della PFP era inferiore al 5%.

Per alcuni test della prognosi neurologica usati dopo arresto cardiaco, come ad esempio i valori ematici dei marcatori del danno neurologico o il rapporto tra la densità della materia grigia e della materia bianca su una TC cerebrale, i risultati sono espressi come variabile continua. In questo caso, la sensibilità e la specificità dipenderanno dal valore della variabile che è stata scelta come soglia per la separazione dei risultati positivi del test rispetto a quelli negativi, e i valori di sensibilità e di specificità ottenuti variando la soglia di positività attraverso tutti i suoi possibili valori sono espressi da una curva Receiver Characteristic Curve (ROC). Il problema della



dicotomizzazione delle variabili predittive continue per ottenere un risultato binario del test è che risulta difficile cercare una soglia coerente per una specificità del 100%. Valori molto elevati del test possono essere dovuti a valori anomali, i quali causano una distorsione e riducono la sensibilità del test.

PRINCIPALI FONTI DI ERRORE NELLA PROGNOSI NEUROLOGICA

Uno dei principali errori nella prognosi neurologica dopo arresto cardiaco è determinato dalla “self fulfilling prophecy”. Questa ha luogo quando il team che esegue il trattamento sul paziente è a conoscenza del risultato del test prognostico e lo usa per decisioni che influenzano l’outcome del paziente, ad esempio per la WLST. Questo porta a una sovrastima del risultato del test, e potenzialmente ad una WLST non appropriata. In una revisione sistematica sulla prognosi neurologica dopo arresto cardiaco pubblicata nel 2013^{298, 299}, 64/73 (88%) studi erano a rischio di self fulfilling prophecy. Preferibilmente, al fine di evitare una self fulfilling prophecy, l’index test dovrebbe essere valutato in cieco. Tuttavia, nella pratica questo è difficile da ottenere. È quasi impossibile nascondere i risultati dell’esame clinico al team che esegue il trattamento, mentre non sarebbe etico nascondere i risultati dell’EEG o dell’ imaging cerebrale, poiché essi possono rilevare la presenza di complicanze potenzialmente trattabili (ad esempio, rispettivamente, convulsioni o ipertensione endocranica). Tuttavia alcuni predittori, come ad esempio i biomarcatori, sono stati valutati in cieco²³⁰. Una particolare condizione che limita il rischio di self fulfilling prophecy è l’assenza di una politica attiva di WLST. Questo è stato descritto in alcuni studi condotti in paesi o in comunità in cui non sono accettate limitazioni del trattamento a causa di motivi culturali, legali o religiosi^{300, 301}.

Altre strategie per la riduzione del rischio di previsioni falsamente pessimistiche includono evitare il confondimento in trattamenti (per esempio, sedativi o altri farmaci) che influenzano i risultati di alcuni predittori, come ad esempio l’esame clinico o l’EEG; evitare decisioni sui trattamenti di supporto vitale sui risultati di una singolo index test, ma usare piuttosto un approccio multimodale (si veda *la Figura 5 - algoritmo di prognosi multimodale*); e interpretare sempre i risultati degli index test all’interno del contesto clinico.

Una fonte di bias specifico negli studi della prognosi neurologica dopo arresto cardiaco è la presenza di uno sfasamento temporale tra la registrazione dell’index test, solitamente eseguito molto presto dopo l’arresto, e la valutazione della condizione target, ossia l’esito neurologico. Poiché il recupero dal danno cerebrale ipossico-ischemico dopo arresto cardiaco richiede tempo, i tempi minimi raccomandati per la sua valutazione sono di 30 giorni o più dall’evento o dalla dimissione²⁹⁰. Tuttavia, un ulteriore recupero neurologico può avere luogo successivamente. Di conseguenza, una previsione precoce dell’outcome può rivelarsi non appropriata ad una successiva rivalutazione che è confermata dalla CPC o dalla RSm misurati



alla dimissione ospedaliera³⁰². Per questo motivo, le linee guida suggeriscono la rivalutazione dell'esito neurologico a tre o sei mesi dopo l'evento²⁹⁵. La maggior parte degli studi inclusi nella revisione sistematica che hanno condotto alle presenti linee guida riporta l'esito neurologico almeno sei mesi dopo l'arresto cardiaco¹⁵.

Un altro bias che è parzialmente correlato al ritardo temporale tra la valutazione dell'index test e l'outcome è l'interferenza di cause extracerebrali di morte dopo arresto cardiaco. Queste includono l'instabilità cardiovascolare, che rappresenta la seconda causa più comune di morte ospedaliera dopo arresto cardiaco²³, e la disfunzione multiorgano (MOF) dovuta a danno da ischemia-riperfusione^{303, 304}. Benché l'incidenza di queste complicanze sia massima subito dopo l'arresto, la morte da disfunzione d'organo extracerebrale può avere luogo dopo il recupero neurologico³⁰⁵. La prevalenza di morte dopo il risveglio è stata del 16% in UTI in uno studio monocentrico³⁰⁶, e del 4,2% durante la permanenza ospedaliera in un recente studio multicentrico europeo, che ha arruolato 4646 pazienti³⁰⁷. In questo studio, la morte ha avuto luogo in un tempo medio di 9 (da 3 a 18) giorni dopo il risveglio, ed è stata più comune dopo l'IHCA che dopo l'OHCA.

ESAME CLINICO

Queste linee guida sono supportate da evidenze derivate da una revisione sistematica sulla prognosi e dai CoSTR dell'ILCOR del 2020^{9,15}. Le raccomandazioni rilevanti di trattamento nel CoSTR dell'ILCOR del 2020 sono:

- Sugeriamo di usare il riflesso pupillare alla luce a 72 ore o più tardi dopo il ROSC per la previsione dell'outcome neurologico di adulti che risultano comatosi dopo un arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).
- Sugeriamo di usare la pupillometria quantitativa a 72 ore o più tardi dopo il ROSC per la previsione dell'outcome neurologico di adulti che risultano comatosi dopo un arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).
- Sugeriamo di usare l'assenza bilaterale del riflesso corneale a 72 ore o più tardi dopo il ROSC per la previsione dell'outcome neurologico di adulti che risultano comatosi dopo un arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).
- Sugeriamo di usare la presenza del mioclono o dello stato mioclonico entro 96 ore dopo il ROSC, in combinazione con altre prove, per la previsione di un outcome neurologico sfavorevole in adulti che sono rimasti comatosi dopo un arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).
- Sugeriamo anche la registrazione dell'EEG in presenza di spasmi mioclonici al fine di rilevare un'attività epilettiforme associata.



Riflessi oculari

I riflessi oculari attualmente usati per la prognosi neurologica dopo arresto cardiaco includono il riflesso pupillare e il riflesso corneale. Il riflesso pupillare alla luce (RPL) comprende una riduzione temporanea della dimensione del diametro delle pupille indotta da uno stimolo luminoso. Il RPL standard (RPL-s) viene valutato visivamente e scatenato generalmente mediante l'uso di una torcia a stilo.

Recentemente, è diventata disponibile in UTI una valutazione quantitativa del RPL mediante l'uso di pupillometri portatili. Un RPL-s bilateralmente assente ha una bassa specificità per la previsione di uno outcome sfavorevole nelle prime ore dopo il ROSC, ma la sua accuratezza aumenta e raggiunge una specificità del 100% dopo 96 ore dal ROSC con una sensibilità del 20-25%¹⁵. Questo è dovuto presumibilmente al processo di recupero cerebrale dopo danno anossico-ischemico, ma può essere dovuto parzialmente all'interferenza dei sedativi usati nella fase precoce di post-rianimazione per il mantenimento della TTM. Il RPL-s non è costoso ed è facile da usare, ma spesso è soggettivo e legato ad una variabilità inter-rater³⁰⁸.

La valutazione quantitativa del RPL (pupillometria automatizzata) fornisce una misurazione oggettiva e quantificabile della risposta pupillare. Le misurazioni della pupillometria sono la riduzione percentuale della dimensione delle pupille, generalmente indicata come q-RPL³⁰⁹, e l'indice neurologico pupillare (iNP)³¹⁰. L'iNP è calcolato da diversi parametri dinamici della risposta pupillare (comprendenti la velocità di contrazione e di dilatazione, la dimensione, e la riduzione percentuale della dimensione dopo la stimolazione) mediante l'uso di un algoritmo registrato. Un valore di iNP ≥ 3 è considerato normale. Alcuni studi hanno dimostrato che, diversamente dal PLR-s, l'iNP può prevedere un esito sfavorevole senza falsi positivi in un intervallo temporale che va dalle 24 ore successive al ROSC, o addirittura prima, fino a 72 ore dopo¹⁵. In uno studio questo era dovuto alla capacità del pupillometro di rilevare una risposta anche quando la dimensione della pupilla era molto piccola, presumibilmente conseguente alla sedazione³¹⁰. I risultati della pupillometria sono espressi come misurazione continua, e la soglia per la specificità del 100% varia tra gli studi. In tre studi inclusi in una recente review, questa soglia per l'iNP era $< 2,4$ a 24 ore e $2,0$ a 24-72 ore¹⁵. Un'altra limitazione della pupillometria automatizzata è il suo costo aggiuntivo.

Il riflesso corneale (RC) è scatenato toccando il margine esterno (il limbo) della cornea con un batuffolo di cotone. In alternativa, al fine di minimizzare il rischio di un'abrasione corneale, può essere usato un getto d'aria o di acqua³¹¹. La risposta corrispondente è rappresentata da un battito della palpebra. Nei pazienti che rimangono comatosi dopo un arresto cardiaco, un RC assente predice uno esito neurologico sfavorevole a 72 ore dal ROSC con una specificità del 100% e sensibilità del 25-40%¹⁵. Come il RPL, il RC è legato all'interferenza della sedazione ed inoltre, può essere influenzato anche dai bloccanti muscolari. Una recente survey ha dimostrato che le modalità con cui è valutato il RC in pazienti comatosi non sono omogenee³¹².



Risposta motoria

Una risposta motoria assente o in estensione al dolore (componente motoria [M] 1 o 2 della Glasgow Coma Scale) è associata ad un esito neurologico sfavorevole dopo un arresto cardiaco¹⁵. Tuttavia, la specificità di questa risposta è bassa e non raggiunge quasi mai il 100%, anche se la valutazione avviene dopo 96 ore dal ROSC. Come il RC, la risposta motoria è basata sulla contrazione dei muscoli striati, e come tale può essere influenzata dai farmaci miorilassanti. A causa della sua sensibilità elevata (>60% a 72 o più tardi dal ROSC) può essere utilizzato un valore di M=1-2 come criterio target per l'identificazione di quei pazienti che avranno necessità di iniziare un percorso di neuro prognosi dopo l'arresto cardiaco. Tuttavia, recenti evidenze hanno dimostrato che l'uso di un punteggio M ≤3, aumenta la sensibilità per la previsione di un outcome sfavorevole senza ridurre la specificità³¹³.

Mioclono e stato mioclonico

Il mioclono consiste in improvvisi spasmi, brevi e involontari, causati da contrazioni o inibizioni muscolari. La loro distribuzione può essere focale, multifocale, o generalizzata³¹⁴. La presenza del mioclono entro 96 ore dal ROSC in pazienti che sono rimasti comatosi dopo un arresto cardiaco nella maggior parte dei casi è associata a un esito neurologico sfavorevole¹⁵. Tuttavia, è stata descritta una percentuale di falsi positivi fino al 22%³¹⁵. La maggior parte degli studi prognostici non ha fornito una definizione o una descrizione del mioclono. In alcuni pazienti con outcome neurologico favorevole, il mioclono può persistere dopo il recupero della coscienza in una forma cronica di mioclono intenzionale (ossia, scatenato da movimenti spontanei) noti come sindrome di Lance-Adams^{182, 316}.

Il mioclono clinico può essere associato in maniera incostante a convulsioni elettriche, quindi può essere utile la registrazione di un EEG. Alcuni studi hanno identificato caratteristiche specifiche dell'EEG associate al mioclono benigno, come ad esempio la reattività^{179, 184} e la attività continua del ritmo di fondo dell'EEG^{179, 181}. La presenza di spasmi mioclonici diffusi e continui è di solito descritta come stato mioclonico. Tuttavia, manca un consenso sulla definizione di stato mioclonico.

La ERC-ESICM Advisory Statement del 2014 sulla prognosi neurologica post arresto cardiaco, ha suggerito che nei soggetti sopravvissuti e rimasti comatosi dopo un arresto cardiaco, lo stato mioclonico deve essere caratterizzato da mioclono continuo, generalizzato e persistente per 30 min o più²⁹⁷. Due studi che non distinguevano caratteristiche elettroencefalografiche dello stato mioclonico hanno evidenziato che lo stato mioclonico¹⁵ entro 24 ore³¹⁷ o entro sette giorni dal ROSC^{178, 317} è associato invariabilmente a un esito neurologico sfavorevole (specificità del 99-100%). I vantaggi dei predittori basati sull'esame clinico includono attrezzatura e costi minimi (tranne che per la pupillometria) e la loro disponibilità diretta al letto del paziente. Le principali



limitazioni includono l'interferenza di sedativi, oppioidi, e - tranne che per il RPL- di rilassanti muscolari. Inoltre, la loro valutazione è soggettiva. L'uso di una valutazione automatizzata, come la pupillometria per il RPL, può almeno affrontare queste limitazioni. Infine, i risultati dell'esame clinico non possono essere nascosti al gruppo di trattamento, causando potenzialmente l'errore di una self fulfilling prophecy.

NEUROFISIOLOGIA

Queste linee guida sono supportate da evidenze che derivano da una revisione sistematica sulla prognosi e dai CoSTR di ILCOR del 2020^{9,15}. Le raccomandazioni rilevanti sul trattamento del CoSTR di ILCOR del 2020 sono:

- Raccomandiamo che la prognosi neurologica sia sempre eseguita usando un approccio multimodale, poiché nessuna singolo test ha una specificità sufficiente per eliminare i falsi positivi (raccomandazione forte, evidenza molto bassa).
- Sugeriamo di usare l'assenza bilaterale dell'onda N20 dei potenziali evocati somatosensoriali PESS) in combinazione con altri indici per la previsione dell'outcome sfavorevole nei pazienti adulti rimasti comatosi dopo un arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).
- Non suggeriamo di usare la sola assenza della reattività del ritmo di fondo dell'EEG per la previsione dell'outcome neurologico sfavorevole nei pazienti adulti rimasti comatosi dopo un arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).
- Sugeriamo di usare la presenza dell'attività epilettica registrata all'EEG in combinazione con altri indici per la previsione dell'outcome neurologico sfavorevole nei pazienti adulti rimasti comatosi dopo un arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).
- Sugeriamo di usare la burst suppression identificata all'EEG in combinazione con altri indici per la previsione dell'outcome neurologico sfavorevole nei pazienti adulti rimasti comatosi dopo arresto cardiaco e che sono senza sedazione (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).

Elettroencefalografia (EEG)

L'elettroencefalografia (EEG) è uno dei metodi più ampiamente usati e studiati per valutare la funzione cerebrale e la prognosi dopo arresto cardiaco³¹⁸. L'EEG è inoltre importante per la diagnosi e il trattamento delle crisi epilettiche.

I principali aspetti della valutazione dell'EEG sono l'attività del ritmo di fondo, le scariche elettriche sovrapposte e la reattività. La continuità del ritmo di fondo dell'EEG è molto importante per la prognosi, ed è comunemente classificata come continua, discontinua, con periodi di burst suppression (periodi di soppressione > del 50%) o soppressa (tutte le attività con ampiezza <10 μ V)³¹⁹. Una terminologia standardizzata per la terapia intensiva è stata proposta dalla Società Americana di Neurofisiologia Clinica (ACNS)¹⁸⁷.

Immediatamente dopo arresto cardiaco, l'EEG è soppresso in molti pazienti, ma ritorna ad un



voltaggio normale entro le prime 24 ore nella maggior parte dei pazienti che alla fine ottengono un buon outcome^{320, 321}. Il tempo per questa riassetto è correlato all'outcome^{319, 322}. Il ritmo di fondo dell'ECG appare inizialmente discontinuo e a bassa frequenza^{320, 323}. I farmaci sedativi influenzano la continuità del ritmo di fondo e possono provocare una discontinuità o burst suppression in modo dose-dipendente^{324, 325}.

Tracciati di ritmo di fondo

Soppressione

Un ritmo di fondo soppresso (<10 μ V) o con basso voltaggio (<20 μ V) è relativamente comune durante il primo giorno dopo un arresto cardiaco, in pazienti che successivamente recuperano^{300, 320, 321}. Tuttavia, 24 ore dopo il ROSC, un ritmo di fondo soppresso all'EEG <10 μ V è un segno affidabile di prognosi sfavorevole^{326, 331}, sebbene in uno studio siano state riportate due previsioni di falsi positivi da questo tracciato a 48-72 ore dopo arresto cardiaco³²⁸. Vi è stato un moderato accordo inter-rater tra neurologi esperti per la definizione di soppressione^{328, 332}.

Burst suppression

Secondo la terminologia dell'ACNS, la burst suppression (BS) è definita come soppressione di 50-99% della registrazione alternata a burst. La terminologia non ha criteri di ampiezza per le burst, ma questi possono essere ulteriormente definiti come "burst altamente epilettiformi" in base all'aspetto¹⁸⁷. La presenza di "burst identici" fanno presagire una prognosi sfavorevole nel coma post anossico³³³. Un gruppo di ricerca ha proposto anche una separazione dei tracciati BS in "sincroni" (con burst altamente epilettiformi o identici) e "eterogenei" (non "sincroni")³³¹. I criteri usati per l'ampiezza delle burst e l'aspetto variano notevolmente tra gli studi. Una percentuale sostanziale di pazienti con BS durante le prime 24 ore e alcuni occasionali pazienti con tracciati di BS dopo le 24 ore hanno evidenziato ancora un buon esito, questo è probabilmente dovuto alla sedazione in uso durante la registrazione^{302, 320, 326-328, 334-336}. Vi è stato un sostanziale accordo inter-rater tra neurologi esperti per il BS³²⁸.

Discontinuo

Un ritmo di fondo discontinuo con periodi di soppressione >10% della registrazione ha una bassa capacità prognostica durante le prime 24 ore dopo un arresto cardiaco^{337, 338} e non affidabile dopo 24 ore^{326-328, 338}.

Reattività

La reattività dell'EEG è una variazione misurabile dell'ampiezza o della frequenza dovuta a uno stimolo esterno (uditivo e doloroso). Non vi è uno standard generalmente riconosciuto per l'esame della reattività, e le prestazioni prognostiche di questa caratteristica variano sostanzialmente tra gli studi^{15, 339}. L'assenza di reattività dell'EEG durante le prime 24 ore dopo arresto cardiaco è un indicatore di outcome sfavorevole con elevata sensibilità ma bassa



specificità (41,7-87,5%)^{336, 340-342}. Dopo 24 ore, la sensibilità dell'assenza di reattività rimane elevata, ma la specificità varia dal 50 al 100%^{326,328, 334, 336, 341-345}. La concordanza inter-rater per la valutazione della reattività dell'EEG è ampiamente variabile^{328, 346}. Scariche ritmiche evocate da stimoli, periodiche o accessuali (SIRPIDS) non sono una manifestazione di una reattività normale del ritmo di fondo- il loro significato prognostico è ancora non definito^{203, 347}.

Modelli di tracciati sovrapposti

Scariche periodiche

Un tracciato "periodico" è una forma d'onda che ha luogo ripetutamente, con un intervallo quantificabile tra le scariche. Se tali intervalli non sono presenti, il tracciato è denominato "ritmico"¹⁸⁷.

Le scariche periodiche (PD) possono essere sovrapposte su vari ritmi di fondo e sono correlate a una prognosi peggiore. Scariche periodiche generalizzate (GPD) sono il segno di una prognosi sfavorevole con specificità limitata^{326, 327, 330, 334}. In generale, il ritmo di fondo su cui compaiono le PD è maggiormente correlato all'esito neurologico³¹⁹. Le PD su un ritmo di fondo dell'EEG continuo e reattivo non devono essere considerate come indicatore di outcome sfavorevole¹⁸¹.

Scariche epilettiformi sporadiche

Le "scariche epilettiformi sporadiche" descrivono onde aguzze e punte che assomigliano a quelle osservate in pazienti con crisi epilettiche, ma senza la regolarità di un tracciato periodico. La frequenza con cui compaiono può variare ampiamente, da "rara" (<1/ora) ad "abbondante" ($\geq 1/10$ s), che le fa assomigliare a quella di scariche periodiche. Benché la loro comparsa sia correlata a un esito peggiore, la loro specificità per la previsione di un outcome sfavorevole è compresa tra il 66,7% e il 100%¹⁵ e, mancano report sulla reale frequenza o sul numero di scariche che sono dati potenzialmente importanti^{300, 328, 330, 331}. La presenza di scariche epilettiformi sporadiche NON è un indicatore affidabile di una prognosi neurologica sfavorevole.

Crisi epilettiche elettroencefalografiche e stato epilettico elettroencefalografico

La ACNS definisce le "convulsioni inequivocabili" le scariche generalizzate di punte ritmiche e di onde con una frequenza ≥ 3 Hz o scariche che chiaramente evolveranno >4 Hz¹⁸⁷. Questa definizione è stata usata in modo discordante negli studi. Le convulsioni hanno una bassa sensibilità ma un'elevata specificità per un outcome sfavorevole, indipendentemente dai tempi^{326, 328, 330, 334, 348}.

Il termine "stato epilettico elettrografico" (ESE) è definito come crisi epilettiche a livello elettrografico subentranti in modo continuo per almeno 10 minuti per una durata totale di almeno il 20% di ciascun periodo di registrazione di 60 minuti. Questa definizione è stata inclusa nella terminologia della ACNS per la prima volta nell'aggiornamento del 2021 e nessuno degli studi prognostici attualmente disponibili l' hanno utilizzata. Alcuni studi hanno basato la loro



definizione di ESE sulla classificazione della ACNS di convulsioni inequivocabili che si prolungano per più di 30 min, ma hanno incluso anche le scariche epilettiformi ≥ 1 Hz^{197, 332} e ≥ 0.5 Hz³⁴⁹. Altri studi non hanno una chiara definizione di ESE^{302, 334, 335, 341}. La percentuale di pazienti classificati con l'ESE varia notevolmente tra gli studi, probabilmente per via delle differenze nelle definizioni. Uno studio ha mostrato che l'ESE evolve da scariche ad alta frequenza subito dopo l'inizio, a frequenze progressivamente più lente durante le settimane e i giorni successivi¹⁸⁶. Indipendentemente dalla classificazione usata, l'ESE è associato a una prognosi peggiore dopo arresto cardiaco, ma alcuni pazienti hanno comunque avuto un buon outcome^{196, 197, 199}. Per quanto riguarda le scariche periodiche, è importante considerare se il ritmo di fondo dell'EEG è continuo e se la reattività è presente, entrambe caratteristiche favorevoli^{197, 199}. A causa della mancanza di una classificazione standardizzata, raccomandiamo di evitare il termine "stato epilettico" per la valutazione della prognosi, ma di classificare invece il ritmo di fondo dell'EEG, le scariche sovrapposte e le convulsioni inequivocabili secondo la terminologia standardizzata della ACNS¹⁸⁷.

Categorie di tracciati

In diversi studi, i tracciati più sfavorevoli sono stati raggruppati come "maligni" o "altamente maligni". Il raggruppamento più comune come "tracciati altamente maligni" ha incluso il ritmo di fondo soppresso con o senza scariche periodiche e la burst suppression³²⁶. Per questi "tracciati altamente maligni" vi è una sostanziale concordanza concordanza inter-rater³⁴⁶, e la specificità per un outcome sfavorevole è compresa tra 90,6 e 100%^{326, 327, 329, 336, 338, 340, 350}. È stata suggerita una classificazione alternativa di "tracciati sfavorevoli" che usa una definizione più rigorosa di burst suppression³³¹.

Indici dell'EEG quantitativo

La valutazione automatizzata delle caratteristiche dell'EEG quantitativo, come ad esempio il rapporto tra l'ampiezza di burst suppression e la reattività, è stata esaminata in singoli studi^{351, 352}. Le combinazioni delle caratteristiche dell'EEG quantitativo includono l'Indice Bi-spettrale (BIS) e Cerebral Recovery index³⁵³. Il valore soglia e la specificità del BIS nel predire un outcome sfavorevole varia ampiamente tra gli studi³⁵⁴⁻³⁵⁶. Le valutazioni automatiche possono diminuire soggettività nelle valutazioni dell'EEG. Per la valutazione della performance prognostica dopo arresto cardiaco sono necessari studi multicentrici prospettici.

Potenziali evocati

Potenziali evocati somatosensoriali (PESS)

Durante l'esecuzione dei PESS il nervo mediano viene stimolato elettricamente e vengono registrati i segnali ascendenti dal plesso brachiale periferico, dal livello cervicale, dal livello subcorticale e dalla corteccia sensitiva (potenziale N20). I PESS possono essere ridotti nel trattamento con barbiturici, ma risultano conservati nel trattamento con altri farmaci sedativi,



come ad esempio propofol e midazolam³⁵⁷. Un'assenza bilaterale dell'onda N20 dei potenziali a breve latenza sulla corteccia sensoriale, è un segno affidabile di una prognosi sfavorevole con elevata specificità e limitata sensibilità, sia nella fase precoce che successivamente nel decorso post arresto cardiaco^{201, 202, 302, 310, 331, 335, 337, 338, 340, 342, 343, 350, 352, 358-366}. Sono stati riportati falsi positivi occasionali³⁶⁷. L'affidabilità inter-rater per l'interpretazione dei PESS varia da moderata a buona^{368, 369}. La qualità della registrazione è molto importante, e il rumore dall'attività muscolare è un importante fattore limitante che può essere eliminato mediante l'utilizzo di bloccanti neuromuscolari durante la registrazione^{357, 368}.

Potenziali evocati visivi (PEV) e potenziali evocati uditivi (PEU)

I dati a supporto dell'uso dei potenziali evocati visivi (PEV)³⁵⁸ e dei potenziali evocati uditivi (PEU)^{361, 364} per la previsione dell'outcome post arresto cardiaco sono pochi. I risultati su PEV e PEU richiedono conferme prima che siano raccomandati in questo contesto.

BIOMARCATORI

Queste linee guida sono supportate da evidenze che hanno condotto ad una revisione sistematica sulla prognosi e dai CoSTR dell'ILCOR del 2020^{9,288}. Le raccomandazioni rilevanti sul trattamento nel CoSTR dell'ILCOR del 2020 sono:

- Raccomandiamo che la prognosi neurologica sia sempre eseguita usando un approccio multimodale, poiché nessuna singola prova ha una specificità sufficiente per eliminare i falsi positivi (raccomandazione forte, evidenza molto bassa).
- Suggeriamo di usare l'enolasi neurone specifica (NSE) entro 72 ore dopo il ROSC, in combinazione con altre prove, per la previsione dell'esito neurologico di adulti che risultano comatosi dopo arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza molto bassa). Non vi è un consenso su un valore soglia.
- Non suggeriamo di usare la proteina S100B per la previsione dell'esito neurologico di adulti che risultano comatosi dopo arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).
- Non suggeriamo di usare i livelli sierici della proteina fibrillare acida della glia (GFAP), la proteina tau sierica, o la catena leggera dei neurofilamenti (Nfl) per la previsione di un outcome neurologico negli adulti che risultano comatosi dopo arresto cardiaco (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).

I biomarcatori di proteine che sono rilasciati dopo un danno ai neuroni e alle cellule gliali possono essere misurati, e probabilmente sono correlati al grado di danno cerebrale e all'esito neurologico. I biomarcatori specifici dei neuroni includono l'NSE, la Nfl e la proteina tau, mentre la proteina S100B e la GFAP originano dagli astrociti. L'NSE è stata raccomandata dall'ultima revisione del 2015² per la valutazione del danno cerebrale e per aiutare nella previsione



dell'outcome dopo arresto cardiaco. Il loro uso effettivo nella pratica clinica non è tuttavia noto. Diversi report su nuovi biomarcatori potenzialmente candidati sono stati pubblicati dal 2015^{351, 370-372}.

È importante sottolineare che per la valutazione dei pazienti sopravvissuti e risultati comatosi nel post arresto cardiaco deve essere usato un approccio multimodale. I vantaggi dei biomarcatori includono risultati quantitativi, la relativa facilità di campionamento e di interpretazione, e la loro indipendenza dagli effetti di sedativi. Le limitazioni includono la disponibilità, la mancanza di solidi riferimenti di laboratorio, le popolazioni degli studi non sufficientemente grandi, e per alcuni la mancanza di una convalida esterna. La maggior parte delle prove disponibili è limitata ad un arco temporale fino a 72 ore dopo l'arresto cardiaco, importante per molti pazienti. Tuttavia, è necessaria una strategia per un campionamento prospettico prima della valutazione della prognosi >72 ore dopo l'arresto cardiaco. Le prove a supporto dell'uso di biomarcatori dopo 72 ore in pazienti che non riescono a svegliarsi sono molto limitate. Sono necessari ampi studi per la convalida dei nuovi promettenti biomarcatori per confermare il loro valore predittivo, per valutare la loro riproducibilità, e per identificare soglie coerenti per l'identificazione di una specificità che deve essere vicina al 100%. La logica per l'accettazione di una specificità inferiore al 100% sarebbe che, usando biomarcatori ematici, ci sarebbero sempre valori anomali da considerare, per esempio dovuti alla scarsa calibrazione o a problemi con gli standard di laboratorio, all'emolisi, o alla scarsa tecnica nel trattamento dei campioni. La richiesta della specificità del 100% da un biomarcatore ematico diminuirà la sensibilità a livelli in cui il suo uso clinico potrà essere messo in dubbio, mentre una PFP dell'1% o del 2% aumenterà la sua rilevanza clinica. Con un approccio multimodale, ogni metodo prognostico usato per la valutazione di un singolo paziente deve puntare nella stessa direzione al fine di fare affidamento su di esso. Questo può essere particolarmente vero per i biomarcatori per via della loro natura continua; livelli normali o leggermente elevati (a un corretto tempo del campionamento) devono sempre mettere in guardia il medico per un potenziale errore in altri metodi utilizzati per la previsione di una prognosi sfavorevole.

Enolasi neurone specifica (NSE)

L'enolasi neurone specifica è stata ampiamente studiata; dalle ultime revisioni sistematiche^{298, 299} sono stati pubblicati almeno 13 studi osservazionali con valori soglia compresi da 33e 120 µg/L entro 72 ore, che prevedevano uno esito neurologico sfavorevole alla dimissione ospedaliera e a 6 mesi con una specificità compresa dal 75 al 100% e una sensibilità compresa tra il 7,8% e l'83,6%. Nello studio più ampio condotto fino ad ora, sono stati descritti valori anomali³⁷³. I pazienti con NSE elevata (>90µg/L) e un buon outcome avevano dei fattori confondenti che potevano spiegarne l'aumento, mentre la maggior parte dei pazienti con NSE bassa (<17µg/L), che invece sono morti, hanno avuto una causa di morte diversa dalla encefalopatia ipossica/



ischemica. Lo studio è stato escluso dalla recente revisione sistematica, poiché l'esito primario era la valutazione neurologica CPC alla dimissione dalla UTI¹⁵. Un ampio sottostudio del trial TTM ha identificato una soglia di 48µg/L a 48 ore e una soglia di 38µg/L a 72 ore con una specificità del 98% (PFP del 2%) per uno esito neurologico sfavorevole a 6 mesi²³⁰. In un altro studio, la NSE con una soglia di 50,2 µg/L al quarto giorno ha previsto un esito neurologico sfavorevole a un mese con specificità del 100% e sensibilità del 42,1%³⁷⁴.

La NSE diminuisce dopo 24 ore in pazienti con buon esito e aumenta tipicamente in pazienti con esito sfavorevole per raggiungere un picco a 48-96 ore. La performance della NSE è scarsa a 24 ore e migliora a 48 o a 72 ore. La NSE elevata a 48 o a 72 ore dopo arresto cardiaco è un solido predittore di esito neurologico sfavorevole^{230, 365, 373-378}. L'aumento della NSE nel tempo, da 24 a 48 ore o da 48 a 72 ore, è un indicatore affidabile di una prognosi sfavorevole con performance simile al valore assoluto³⁷⁹. Uno piccolo studio ha trovato che un rapporto 48:24 di NSE $\geq 1,7$ aveva una specificità del 100% per esito neurologico sfavorevole³⁷⁵. In uno studio recente, le capacità prognostiche dell'NSE dipendevano chiaramente dall'età e dalla gravità del danno (tempo per ottenere il ROSC)³⁸⁰. Le performance sono state migliori nel quartile giovane e in pazienti con un tempo di ROSC più lungo. Negli studi inclusi sono stati usati test analitici differenti, ma è stata più frequentemente utilizzata la metodologia clinica fornita da Roche e Brahms. La NSE è stata usata come marcatore surrogato per il danno cerebrale in due trial recenti^{75, 96}.

Le soglie per valori elevati della NSE devono essere stabilite in collaborazione con il laboratorio locale considerando il metodo analitico. I globuli rossi contengono la NSE, quindi deve essere misurata l'emolisi (emoglobina libera), e i campioni devono essere eliminati se viene superata la soglia dell'indice emolitico, poiché questo può generare un valore di NSE falsamente elevato³⁸¹. L'emivita dell'emoglobina libera è circa di 2-4 ore rispetto all'emivita della NSE che è di 30 ore. Pertanto, il valore della NSE può risultare aumentato in modo non appropriato (dalla NSE dai globuli rossi) quando l'emoglobina libera non è più rilevabile, il che costituisce un problema quando si usa la NSE per la prognosi dopo arresto cardiaco³⁸¹.

Proteina S100B

Dal 2013 sono stati pubblicati tre studi osservazionali^{376,377,382}, due dei quali hanno esaminato la proteina S100B immediatamente dopo il ROSC, e hanno identificato valori di soglia compresi da 3,56 a 16,6 µg/L con una specificità del 100% di outcome sfavorevole, ma con sensibilità basse dal 2,8% al 26,9%. Nello studio più ampio, le prestazioni della proteina S100B sono state migliori a 24 ore con un valore soglia di 2,59µg/L con una specificità del 100%, ma con una bassa sensibilità del 10%; la sensibilità corrispondente per la specificità del 98% (PFP del 2%) era del 32% (valore soglia di 0,36µg/L)³⁸². Gli autori hanno concluso che la proteina S100B non forniva un reale valore aggiuntivo



agli attuali modelli prognostici con o senza la NSE. La proteina S100B è anche molto raramente utilizzata nella pratica clinica e per questi motivi non è incluso nelle nostre raccomandazioni.

Proteina fibrillare acida della glia (GFAP)

In uno studio osservazionale su 100 pazienti, la GFAP con un valore soglia di 0,08µg/L a 48 ore ± 12 ore ha previsto un esito neurologico sfavorevole ad un mese, con specificità del 100% e sensibilità del 21,3%³⁷⁰.

Proteina tau sierica

In uno studio, la proteina tau sierica con un valore soglia compreso da 72,7 a 875 ng/L ha previsto un esito neurologico sfavorevole a 6 mesi con specificità del 100% e sensibilità dal 4% al 42% (evidenza molto bassa)³⁷¹. È stato usato un test molecolare ultrasensibile (SIMoA), con un limite di rilevamento a un singolo livello molecolare³⁸³.

Catena leggera dei neurofilamenti sierici (Nfl)

In un ampio studio, i Nfl sierici con un valore soglia compreso da 1539 a 12317 pg m/L a 24-72 ore ha previsto un esito neurologico sfavorevole (CPC da 3 a 5) a 6 mesi con specificità del 100% e sensibilità compresa dal 53,1% al 65% (evidenza moderata)²³¹. Per la rilevazione di Nfl è stata usata la stessa tecnica SIMoA ultrasensibile che è stata usata per la proteina tau (si veda sopra). In un altro studio che non ha usato la tecnica SIMoA, i Nfl sierici con un valore soglia compreso da 252 a 405 pg m/L dal giorno 1 al giorno 7 hanno previsto un esito neurologico sfavorevole (CPC da 4 a 5) a 6 mesi con specificità del 100% e sensibilità compresa dal 55,6% al 94,4%³⁷².

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Queste linee guida sono supportate da evidenze che derivano da una revisione sistematica sulla prognosi e dai CoSTR dell'ILCOR del 2020^{9,15}. Le raccomandazioni rilevanti sul trattamento nel CoSTR dell'ILCOR del 2020 sono:

- Sugeriamo di usare gli studi di diagnostica per immagini cerebrale per la prognosi solo in centri in cui è disponibile la presenza di esperti (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).
- Sugeriamo di usare la presenza di una riduzione marcata del rapporto materia grigia/materia bianca (MG/MB) su una TC cerebrale entro 72 ore dopo il ROSC o un'estesa restrizione della diffusione su una MRI cerebrale da 2 a 7 giorni dopo il ROSC in combinazione con altri predittori per la previsione di un esito neurologico sfavorevole dopo arresto cardiaco in pazienti che sono risultati comatosi dopo arresto cardiaco e che sono stati trattati con il TTM (raccomandazione debole, evidenza molto bassa).

Tomografia computerizzata (TC) del cervello

Dopo un arresto cardiaco, il danno ipossico-ischemico causa edema citotossico, il quale



compare come attenuazione dell'interfaccia MG/MB, ed edema vasogenico che porta a rigonfiamento cerebrale, visibile come appiannamento dei solchi cerebrali³⁸⁵. La misura del rapporto tra le densità della MG e della MB (RGB), espresso in unità Hounsfield è un metodo per quantificare il grado di edema. La densità della MG è superiore a quello della MB, quindi il rapporto RGB è generalmente superiore a 1. Minore è il rapporto RGB, maggiore è la gravità dell'edema cerebrale.

La riduzione di RGB ha luogo precocemente in pazienti con danno cerebrale ipossico-ischemico grave. In una revisione sistematica recente, la maggior parte degli studi sul RGB ridotto ha mostrato che questo segno era specifico al 100% per un esito neurologico sfavorevole già a 1 ora dopo il ROSC¹⁵. Tuttavia, in altri studi^{301, 386-388} un RGB ridotto era specifico al 100% per un esito neurologico sfavorevole fino a 72 ore dopo il ROSC.

I metodi per la misurazione di RGB variano attraverso gli studi. Nella maggior parte di questi, il RGB è stato calcolato tra le aree di MG e di MB all'interno dei gangli basali. In altri, le misurazioni sono state eseguite all'interno del cervello (centro semiovale e area con elevata convessità³⁸⁹⁻³⁹¹. In quasi tutti gli studi, è stata identificata una soglia di RGB per una specificità del 100%. Tuttavia, il suo valore varia tra gli studi. Per esempio, la soglia media di RGB per una specificità del 100% misurata nei gangli basali e nel cervello era compresa da 1,1 a 1,23 entro 2 ore dal ROSC¹⁵. Anche la sensibilità di RGB varia ampiamente attraverso gli studi, probabilmente a causa delle differenze tra gli scanner e il software³⁹², dei metodi di calcolo, o dell'eziologia dell'arresto^{390, 393}. In un sottostudio del trial TTM, è stato valutato visivamente l'edema sulla TC del cervello senza una misurazione formale di RGB³⁹⁴. In questo studio, la specificità per un esito neurologico sfavorevole era del 98,4 [94,3–99,6] % con sensibilità del 33,6 [28,1–39,5] %. La maggior parte degli studi sulla TC del cervello erano monocentrici e retrospettivi.

Risonanza magnetica per immagini (MRI) cerebrale

Insieme alla TC, la risonanza magnetica (MRI) del cervello è la diagnostica per immagini più studiata, basata su un indice predittivo in pazienti che sono risultati comatosi dopo un arresto cardiaco¹⁵. La MRI del cervello è più difficile da eseguire in pazienti ventilati in UTI, e viene generalmente eseguita dopo la TC del cervello, di solito a 48 ore dal ROSC o dopo. Sulla MRI del cervello, l'edema citotossico da danno cerebrale ipossico-ischemico compare come una iperintensità nelle sequenze di immagini pesate in diffusione (DWI)³⁹⁵. In diversi studi, la presenza di lesioni nelle DWI è associata a un esito neurologico sfavorevole dopo un arresto cardiaco^{389, 396-399}. Tuttavia, la valutazione è stata eseguita qualitativamente, e la specificità risultava contraddittoria (intervallo dal 55,7 al 100%). Il coefficiente di diffusione apparente (ADC) consente una valutazione semiquantitativa delle variazioni delle DWI, limitando quindi la soggettività. Tuttavia, le misurazioni di ADC negli studi prognostici variano¹⁵. Queste includono l'ADC minimo più basso⁴⁰⁰, l'ADC medio⁴⁰¹, la percentuale⁴⁰⁰ del volume cerebrale sotto una



determinata soglia di ADC^{401, 402} e la dimensione massima dei raggruppamenti della MRI con l'ADC minimo⁴⁰⁰. La maggior parte di questi studi ha valutato l'ADC globale, mentre uno di questi ha valutato l'ADC locale⁴⁰⁰. In tutti gli studi, è stata identificata una soglia di ADC per la specificità del 100%, spesso con sensibilità superiore al 50%. In tutti gli studi sull'ADC alla MRI la dimensione dei campioni era piccola, la quale in molti studi ha limitato la precisione. In molti studi, la diagnostica per immagini è stata eseguita a discrezione del medico curante, con una potenziale bias di selezione.

Diversamente dall'esame clinico e dall'EEG, gli studi che valutano la diagnostica per immagini non sono soggetti all'interferenza di farmaci sedativi. Inoltre, essi possono essere valutati in cieco. La loro principale limitazione è la mancanza di standardizzazione delle tecniche di misurazione. Nonostante gli studi disponibili abbiano dimostrato un'elevata accuratezza sia per la TC sia per la MRI del cervello, i diversi studi sono stati limitati dalla grande variabilità delle tecniche di misurazione adottate che limita notevolmente la riproducibilità dei loro risultati. Per questo motivo, è ragionevole riservare l'uso degli studi sulla diagnostica per immagini per la valutazione della prognosi solo in centri dove è disponibile un'esperienza specifica. Poiché attualmente non vi è uno standard per le misurazioni di RGB alla TC o di ADC alla MRI, queste tecniche possono essere raccomandate per confermare la presenza di un danno ischemico generalizzato ed esteso evidente da un'analisi visiva convenzionale da un neuroradiologo esperto. Infine, gli studi di diagnostica per immagini non possono essere eseguiti al letto del paziente, e la MRI in particolare non è possibile nella maggior parte dei pazienti instabili, il che limita la sua applicabilità, in particolare nella fase precoce di post-rianimazione.

PROGNOSI MULTIMODALE

Nel 2015, le Linee Guida ERC-ESICM sul trattamento post rianimatorio hanno incluso un algoritmo per la previsione di un esito neurologico sfavorevole nei pazienti che sono risultati comatosi dopo arresto cardiaco¹. Questo algoritmo è stato convalidato in studi retrospettivi recenti. Uno studio su 226 pazienti ha dimostrato che le linee guida sulla prognosi ERC/ESICM del 2015 avevano una PFP dello 0% per la previsione dell'outcome sfavorevole (CPC da 3 a 5), sia alla dimissione ospedaliera che a sei mesi³⁰². Analogamente, in un più ampio studio monocentrico, comprendente 485 pazienti risultati comatosi dopo ROSC, l'algoritmo ERC-ESICM ha previsto un outcome sfavorevole (CPC da 3 a 5) con una PFP dello 0% in 155 pazienti⁴⁰³. Tra i rimanenti 330 pazienti, in cui n'è un predittore importante n'è una combinazione di più predittori hanno suggerito un esito sfavorevole, due terzi hanno avuto un buon outcome neurologico a tre mesi. Infine, in una coorte multicentrica retrospettiva di 585 pazienti dal trial TTM, l'algoritmo ERC-ESICM ha avuto una PFP dello 0% (IC al 95% da 0 a 1,2%) per la previsione di un esito neurologico sfavorevole a sei mesi³¹³.

L'algoritmo prognostico ERC-ESICM del 2015 era basato su una combinazione di predittori,



comprendente i risultati di un esame clinico (risposta motoria assente o in estensione, riflessi pupillari e corneali assenti, stato mioclonico), dei biomarcatori (valori ematici della NSE), dell'elettrofisiologia (burst suppression non reattiva o stato epilettico all'EEG, onda N20 dei PESS bilateralmente assente) e della diagnostica per immagini (segni di danno cerebrale anossico diffuso sulla TC o sulla MRI). Le prove a supporto di questi predittori sono state valutate in due revisioni pubblicate nel 2013^{298, 299}. Al fine di fornire un aggiornamento delle presenti linee guida è stata condotta una nuova revisione, e i suoi risultati sono riportati nei paragrafi precedenti delle presenti linee guida, focalizzati su singole modalità prognostiche¹⁵. La revisione del 2020 ha confermato ampiamente i risultati delle revisioni del 2013 e l'affidabilità dei predittori suggerita nell'algoritmo del 2015. Tuttavia, sono state evidenziate alcune differenze importanti:

- I riflessi pupillari e corneali assenti hanno ottenuto una PFP dello 0% solo dopo il quarto giorno, invece che dopo il terzo giorno come nella revisione precedente
- La misurazione automatizzata dell'assenza del riflesso pupillare mediante l'uso della pupillometria può consentire una previsione più accurata rispetto alla valutazione standard (manuale) del riflesso pupillare (PLR-s), ed è più riproducibile.
- L'accuratezza della NSE era più elevata a 48-72 ore rispetto a 24 ore dal ROSC.
- La bassa PFP del ritmo di fondo non reattivo all'EEG documentato in alcuni studi in pazienti trattati con il TTM nella revisione del 2013, non è stata confermata nella revisione del 2020.
- Non è stata trovata una definizione coerente per lo stato epilettico, un predittore suggerito nelle linee guida del 2015.
- La presenza di un ritmo di fondo soppresso all'EEG o la burst suppression ha previsto un esito neurologico sfavorevole con una PFP molto bassa, in particolare quando registrata dopo 24-72 ore dal ROSC; nelle revisioni precedenti le evidenze a supporto della soppressione erano irrilevanti, e le definizioni della burst suppression erano eterogenee.
- Diversi studi prognostici hanno classificato l'EEG secondo la Terminologia Standardizzata dell'EEG in Terapia Intensiva (versione del 2012) della Società Americana di Neurofisiologia Clinica (ACNS)⁴⁰⁴

Il rischio di errore per la maggior parte degli studi disponibili era elevato. Come nelle revisioni precedenti, un'importante limitazione nella maggior parte degli studi è stata la mancanza dell'esecuzione in cieco; inoltre, sono stati usati diversi predittori esito neurologico sfavorevole come criteri per la WLST. In entrambi i casi, questo può avere avuto come risultato una self fulfilling prophecy. Tuttavia, la revisione del 2020 ha incluso studi in cui non è stata eseguita la WLST, limitando quindi il rischio di una self fulfilling prophecy^{300, 358, 387, 393, 398}. I predittori valutati in questi studi hanno incluso l'EEG, i PESS, e la TC cerebrale. In base ai risultati della revisione del 2020, la maggior parte delle raccomandazioni incluse nell'algoritmo di prognosi del 2015 rimane valida.



STRATEGIA SUGGERITA PER LA VALUTAZIONE DELLA PROGNOSI

La valutazione della prognosi deve iniziare con un accurato esame clinico⁴⁰⁵. Lo scopo principale è la conferma che il paziente sia rimasto comatoso a causa di un danno cerebrale ipossico-ischemico. L'esame clinico deve essere eseguito giornalmente per rilevare segni di un recupero neurologico, come ad esempio movimenti intenzionali, o per identificare un quadro clinico che possa invece indicare la morte cerebrale imminente. Quest'ultima può essere identificata con pupille midriatiche non reagenti, diabete insipido, e modificazioni emodinamiche che suggeriscono un'erniazione, come ad esempio bradicardia associata ad ipertensione oppure un'instabilità emodinamica inspiegabile. La morte cerebrale si verifica nel 5-10% dei pazienti che muoiono dopo arresto cardiaco e vengono rianimati con RCP convenzionale, e in circa il 25% dei pazienti che muoiono dopo rianimazione con RCP extracorporea²⁸⁶. Nella maggior parte dei casi, la morte cerebrale ha luogo durante i primi 3-4 giorni dopo il ROSC. Un algoritmo suggerito per la valutazione della morte cerebrale dopo arresto cardiaco è mostrato in *Figura 7*. Il World Brain Death Project (PMMC) ha pubblicato una linea guida dettagliata sulla identificazione della morte cerebrale dopo trattamento con TTM⁴⁰⁶.

Nella maggior parte dei pazienti, il risveglio dal coma dopo arresto cardiaco ha luogo entro 3-4 giorni dal ROSC^{202, 305}. Tuttavia, i pazienti che inizialmente non sono coscienti dopo un arresto cardiaco, solitamente vengono trattati con sedativi e farmaci bloccanti neuromuscolari per consentire la gestione mirata della temperatura (TTM), e per facilitare la ventilazione meccanica e le altre misure di supporto vitale. Quindi, per consentire un esame clinico affidabile, questi farmaci devono essere sospesi per un tempo sufficiente al fine di evitare l'interferenza dei loro effetti. Il gruppo di consenso del PMMC raccomanda che l'esame clinico sia ritardato almeno fino a 5 emivite di eliminazione del farmaco somministrato con l'emivita più lunga⁴⁰⁶. Benché questa raccomandazione sia stata fornita nel contesto di diagnosi della morte cerebrale, essa è ugualmente rilevante per la valutazione della prognosi nel caso sia usata per adottare una decisione sul WLST. Se possibile devono essere preferiti farmaci a breve durata d'azione, ma anche un farmaco a breve durata d'azione come il propofol ha un'emivita da 2,3 a 4,7 ore, il che implica la necessità di sospendere i sedativi per almeno 24 ore nella maggior parte dei casi. La sedazione sarà molto più lunga se è presente una compromissione renale e/o epatica o se vengono somministrati farmaci a lunga durata d'azione. Quando è sospettata una sedazione residua o una paralisi, considerare l'uso di antidoti per invertire gli effetti di questi farmaci. Prestare attenzione quando si somministra il flumazenil per invertire l'effetto delle benzodiazepine, poiché questo può provocare crisi epilettiche. Altri confondenti, a parte il blocco neuromuscolare e la sedazione, includono ipotermia, ipotensione grave, sepsi, e disordini metabolici o respiratori.

Una risposta motoria assente o anomala ha una specificità relativamente bassa, ma un'elevata



sensibilità per la previsione di outcome neurologico sfavorevole dopo arresto cardiaco. Quindi, essa può essere usata per identificare pazienti che necessitano della valutazione della prognosi neurologica. Una risposta motoria assente o in estensione ($M \leq 2$) del Glasgow Coma Scale era il punto di partenza dell'algoritmo del 2015. Tuttavia, recenti evidenze hanno dimostrato che l'uso di $M \leq 3$ come punto di partenza aumenta la sensibilità della previsione di un outcome sfavorevole senza ridurre la specificità^{313, 407}. La strategia prognostica descritta in seguito si applica a pazienti che sono rimasti in coma e mostrano una risposta motoria (M) uguale o inferiore a 3 (flessione anomala, estensione o nessuna risposta) a ≥ 96 ore dopo il ROSC. Vengono considerati in questo momento anche i risultati dei test prognostici precedenti.

Devono essere cercati attivamente segni che possano suggerire la possibilità di recupero. Questi sono spesso identificati precocemente nel decorso clinico dopo la rianimazione. In uno studio su 357 sopravvissuti risultati comatosi³³⁸, un EEG benigno (continuo, reattivo, senza soppressione del ritmo di fondo e senza scariche epilettiformi) registrato entro 24 ore dal ROSC ha previsto un buon esito neurologico con una sensibilità del 76[69-82]% e una specificità dell'88[82-92]%. In 250 pazienti con un esito indeterminato al terzo giorno, in accordo con l'algoritmo di prognosi ERC-ESICM del 2015, la presenza di un EEG benigno è stata associata a un buon esito neurologico in 184 casi (valore predittivo positivo del 74%)⁴⁰³.

Tra 14 pazienti che hanno recuperato, dopo che il loro esito è stato definito indeterminato in un altro studio di validazione, la maggior parte ha avuto valori di NSE bassi e decrescenti, e tutti tranne uno hanno avuto una fibrillazione ventricolare all'ECG iniziale³¹³. Altri indici potenzialmente utili per l'identificazione di un buon esito neurologico includono l'assenza di variazioni della diffusione alla MRI cerebrale e bassi valori ematici della catena leggera dei neurofilamenti entro 72 ore dal ROSC^{231, 389, 397, 398}. Recenti evidenze hanno mostrato che un EEG benigno non è associato alla presenza di altri predittori di esito neurologico sfavorevole, in particolare l'assenza bilaterale dell'onda N20 ai PESS⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰. Quindi, quando i predittori che suggeriscono una possibilità di recupero coesistono con altri che suggeriscono un esito sfavorevole, c'è una probabilità che il secondo sia un falso positivo. In questo caso suggeriamo che siano rivalutati i risultati degli indici predittivi, e che siano ripetuti gli index test, se possibile. In un paziente comatoso con $M \leq 3$ a ≥ 72 ore dal ROSC, in assenza di fattori confondenti, un esito sfavorevole è probabile quando sono presenti due o più dei seguenti predittori: assenza di riflessi pupillari e corneali a ≥ 72 ore, un'onda N20 dei PESS bilateralmente assente a ≥ 24 ore, un EEG altamente maligno a > 24 ore, NSE > 60 $\mu\text{g/L}$ a 48 ore e/o a 72 ore, uno stato mioclonico a ≤ 72 ore, o un danno anossico diffuso ed esteso sulla TC/MRI cerebrale. La maggior parte di questi segni può essere registrata prima di 72 ore dal ROSC, tuttavia i loro risultati saranno valutati solo al momento della valutazione clinica prognostica.

Uno studio recente ha dimostrato che la strategia con l'utilizzo di ≥ 2 predittori ha avuto una PFF



dello 0[0-8] % rispetto al 7[1-18] % della strategia per gradi proposta da ERC-ESICM nel 2015 (a causa di falsi positivi per i riflessi pupillari alla luce)⁴¹¹.

Le evidenze delle revisioni sia del 2013 e del 2020 hanno dimostrato che l'assenza bilaterale dell'onda N20 nei PESS è il predittore più ampiamente documentato di outcome sfavorevole e quello più coerentemente associato a una specificità del 100%. Tuttavia, occasionalmente, sono state riportate previsioni di falsi positivi. In alcuni di questi casi, la causa di un risultato falso positivo è stata la lettura non corretta della registrazione di PESS a causa di artefatti⁴¹². Il blocco neuromuscolare migliora l'affidabilità degli PESS e deve essere considerato ogni volta sia possibile eseguirlo⁴¹³.

Anche il riflesso pupillare alla luce e il riflesso corneale, se assenti bilateralmente a 72 ore o più dopo il ROSC, sono predittori molto specifici di un outcome sfavorevole. Basandosi su l'opinione di esperti, suggeriamo che entrambi i riflessi debbano risultare assenti al momento della valutazione prognostica al fine di prevedere affidabilmente un outcome sfavorevole. Diversamente dai PESS, i riflessi oculari sono influenzati dalla sedazione. Anche i riflessi corneali possono essere influenzati anche dai farmaci bloccanti muscolari. Questi fattori confondenti devono essere esclusi prima della valutazione dei riflessi oculari. La valutazione visiva del RPL può essere ostacolata quando la dimensione delle pupille è inferiore a 6 mm³⁰⁸. Evidenze su studi limitati dimostrano che in pazienti rimasti comatosi dopo ROSC, la pupillometria automatizzata è più sensibile rispetto alla RPL-s nel rilevare la risposta pupillare alla luce quando la dimensione delle pupille è piccola, riducendo il rischio di falsi positivi³¹⁰. Diversamente dalla s-RPL, la pupillometria automatizzata fornisce una sorgente di luce stimolante con caratteristiche standard (intensità, durata, e distanza dall'occhio) e una misura quantitativa della risposta pupillare che garantisce la riproducibilità. Per questo motivo, suggeriamo di rilevare l'assenza del RPL con un pupillometro, se disponibile.

Lo stato mioclonico è un periodo prolungato di spasmi mioclonici. Benché non vi sia una definizione universale per lo stato mioclonico, in base alla nostra definizione precedente¹ suggeriamo che nei pazienti sopravvissuti e rimasti comatosi dopo l'arresto cardiaco, lo stato mioclonico deve essere definito come mioclono continuo, generalizzato e persistente per 30 minuti o più. Nella revisione del 2020 che aggiornano le presenti linee guida, lo stato mioclonico è stato documentato in due studi, uno dei quali ha utilizzato una definizione paragonabile a quella fornita sopra. In totale, tra 113 pazienti che presentavano questo segno, vi è stato solo un falso positivo. A parte la durata e la continuità, altre caratteristiche cliniche del mioclono suggeriscono un esito neurologico sfavorevole come ad esempio, una distribuzione generalizzata (rispetto a focale), assiale (rispetto a distale), o stereotipata (rispetto a variabile). Al contrario, alcune caratteristiche dell'EEG, come ad esempio un ritmo di fondo continuo o reattivo o la presenza



di scariche sincronizzate di onde appuntite con spasmi mioclonici, indicano la possibilità di un buon esito¹⁸¹. Sugeriamo di eseguire un EEG in pazienti in post-arresto con stato mioclonico, al fine di identificare un'attività epilettiforme associata e di rilevare i segni associati a un potenziale recupero.

Tra i tracciati sfavorevoli dell'EEG, quelli più strettamente associati ad un esito neurologico sfavorevole, sono la soppressione e la burst suppression. Secondo l'ACNS, un ritmo di fondo soppresso all'EEG è definito come la presenza di oltre il 90% dell'attività che abbia un voltaggio inferiore a 10 μ V, mentre la burst suppression è definita la presenza di oltre il 50% della registrazione che dimostri un tracciato con soppressione, alternata a fasi di burst. Nelle revisioni del 2013, le definizioni di questi tracciati non erano univoche. Sugeriamo di usare la terminologia della ACNS nella valutazione di questi tracciati a fini prognostici¹⁸⁷. Durante le prime 12-24 ore dopo il ROSC, entrambi i tracciati sono frequenti, ma c'è anche un elevato rischio di una predizione falsamente positiva. A questo può contribuire il fattore confondente legato ai sedativi usati per il TTM. Sugeriamo di usare questi tracciati dell'EEG per la valutazione della prognosi solo dopo 24 ore dal ROSC. L'assenza della reattività di fondo dell'EEG ha una specificità non omogenea per identificare uno esito neurologico sfavorevole, e non raccomandiamo più il suo uso per questo scopo.

Valori ematici di NSE elevati sono un segno di un danno delle cellule nervose e sono stati raccomandati da tempo come un predittore di un esito neurologico sfavorevole dopo arresto cardiaco⁴¹⁴. Tuttavia, vi è ancora incertezza sui tempi ottimali e le soglie. Le evidenze che emergono dalle nostre revisioni hanno dimostrato che, benché la previsione con la PFP dello 0% possa essere raggiunta in qualsiasi momento, da 24 ore a 7 giorni dopo il ROSC, la sensibilità di un singolo valore di NSE per la previsione di un esito neurologico sfavorevole con la PFP dello 0% è più elevata a 48-72 ore dopo il ROSC¹⁵. Tuttavia, la nostra revisione ha confermato che il valore soglia di NSE per la PFP dello 0% è incompatibile, perché ci sono pochi pazienti con un buon esito neurologico nonostante valori elevati di NSE. La presenza di questi valori anomali può essere parzialmente spiegata con il rilascio di NSE da fonti extra cerebrali, come ad esempio i globuli rossi o tumori neuroendocrini.

La ripetizione seriata degli esami ematici e l'attenta esclusione di fonti extracerebrali sono raccomandati quando si usa la NSE per la prognosi neurologica. Un'altra causa di variabilità per le soglie di NSE è rappresentata dalle differenti tecniche di misurazione usate³⁸¹. Nella nostra revisione del 2020, le più alte soglie di NSE registrate per la PFP dello 0% a 48 ore e a 72 ore dal ROSC sono state di 120 μ g/L e di 79 μ g/L, rispettivamente. Tuttavia, questi dati si riferiscono a valori anomali e, nella maggior parte degli studi, la soglia di PFP dello 0% è stata di 60 μ g/L e di 50 μ g/L, rispettivamente. In base a questi dati, presumiamo che il rischio della previsione di falsi positivi associato al valore di NSE di 60 μ g/L è minimo, in particolare perché il valore di NSE



deve essere confermato da almeno un altro predittore. Tuttavia, suggeriamo che i laboratori ospedalieri che usano la NSE creino i loro propri valori soglia di riferimento sulla base dei kit utilizzati. Inoltre anche l'aumento dei valori di NSE tra 24 e 48 ore o tra 24/48 ore e 72 ore suggerisce un esito sfavorevole, anche se il valore prognostico del trend di NSE in aumento rispetto ad un singolo valore di NSE non è certo^{15, 375, 379}. Suggeriamo di eseguire campioni seriatati di NSE a 24, 48, e 72 ore dopo il ROSC, in modo che possa essere rilevato il trend della NSE e possa essere minimizzato il fattore di confondimento legato ad una occasionale emolisi.

I segni del danno cerebrale ipossico-ischemico diffuso ed esteso alla TC cerebrale includono l'appianamento dei solchi corticali, la ridotta dimensione dei ventricoli (principalmente da edema vasogenico) e una ridotta densità della sostanza grigia con la riduzione o la scomparsa del rapporto tra sostanza grigia/sostanza bianca (MG/MB) dovuta a edema citotossico. Nella revisione che ha condotto a queste linee guida, il primo segno è stato valutato qualitativamente in uno studio³⁹⁴ basato sull'ispezione visiva da parte di un neuroradiologo, mentre la maggior parte degli studi ha valutato la riduzione del rapporto MG/MB come rapporto tra le densità della sostanza grigia e della sostanza bianca (RGB) misurato in unità Hounsfield. Questo è stato eseguito generalmente entro 2 ore dal ROSC, ma alcuni studi hanno valutato il GBR entro 24 ore^{301, 386}, e uno entro 72 ore³⁸⁸). Per quanto riguarda i predittori basati su variabili continue, le soglie di GBR per la PFP dello 0% variano attraverso gli studi, presumibilmente a causa delle variazioni dei metodi per il calcolo di RGB, del software o delle caratteristiche dello scanner¹⁵.

Il danno cerebrale ipossico-ischemico riduce la diffusione dell'acqua, la quale compare come iperintensità sulle immagini pesate in diffusione (DWI) della risonanza magnetica (MRI) con i bassi valori del coefficiente di diffusione apparente (ADC). Nel danno cerebrale ipossico-ischemico grave, l'iperintensità sulle sequenze DWI comprende estensivamente la corteccia cerebrale e i gangli della base. La misurazione di ADC consente una valutazione quantitativa della gravità dei cambiamenti della diffusione. Negli studi prognostici dopo arresto cardiaco sono stati descritti tre metodi per la misurazione di ADC: il valore medio di ADC globale o regionale del cervello⁴⁰¹, la percentuale di voxel con ADC basso⁴⁰², e la dimensione massima dei clusters della MRI con ADC minimo⁴⁰⁰. Tutti questi studi hanno identificato soglie di ADC per la PFP dello 0%, spesso con una corrispondente sensibilità elevata. Tuttavia, queste soglie erano incongruenti in differenti aree del cervello all'interno dello stesso studio e nella stessa tecnica.

A causa della mancanza di standardizzazione nei metodi di misurazione e della mancanza di studi di validazione multicentrica che usano tecniche di misurazione comparabili, suggeriamo che gli indici predittivi basati sulla diagnostica per immagini siano usati solo in luoghi in cui è disponibile un'esperienza specifica. Suggeriamo inoltre che i centri che usano la diagnostica per immagini per la prognosi dopo arresto cardiaco creino i loro valori normali e valori di soglia basati sulla tecnica che utilizzano.



Quando nessuno dei criteri sopra descritti per un outcome sfavorevole è presente, l'esito neurologico rimane indeterminato (*Figura 5*). Sugeriamo quindi di osservare e rivalutare nel tempo i pazienti con un esito indeterminato al fine di rivelare segni di risveglio. In tre studi condotti in pazienti comatosi dopo ROSC e trattati con il TTM per 24 ore, la prevalenza di un risveglio tardivo, definito come recupero della coscienza a ≥ 48 ore dalla sospensione della sedazione era di 20/89 (22%)⁴¹⁵, di 56/194 (29%) (305), e di 78/228 (34%)²⁰⁴. L'ultimo risveglio ha avuto luogo rispettivamente a 11, 12, e 23 giorni dalla sospensione della sedazione. In altri due studi, l'ultimo paziente si è risvegliato a 22 e 29 giorni, rispettivamente^{403, 416}.

Una disfunzione d'organo, come ad esempio uno shock post-rianimazione o l'insufficienza renale^{204, 305} e l'uso di midazolam al posto di propofol per la sedazione^{204, 265} sono stati associati a una probabilità più elevata di un risveglio tardivo, il che suggerisce, che almeno alcuni di questi casi, possono essere dovuti a una ridotta clearance della sedazione.

In uno studio before-after che ha confrontato due regimi sedativi (propofol-remifentanil rispetto a midazolam-fentanil) su 460 pazienti comatosi e sottoposti a TTM, l'uso di propofol-remifentanil è stato associato a probabilità significativamente più basse di risveglio ritardato (OR 0,08 [0,03–0,2])³⁰⁵, confermando i dati di un piccolo studio precedente²⁶⁴.

Il risveglio tardivo non preclude un completo recupero neurologico. Tuttavia, la probabilità di risveglio nei pazienti che rimangono comatosi dopo ROSC, diminuisce progressivamente nel tempo, e le probabilità di un buon esito neurologico sono generalmente più basse nei pazienti con risveglio tardivo rispetto a quelli con risvegli precoci^{204, 305, 416}. Le presenti linee guida si applicano solo alla prognosi neurologica. Oltre al danno cerebrale ipossico-ischemico, altre cause di morte nei pazienti comatosi rianimati, benché meno comuni, includono l'instabilità cardiovascolare²³, e l'insufficienza multiorgano^{303, 304}. Questi fattori possono comportare limitazioni di trattamento, indipendentemente dallo stato neurologico del paziente o causare morte non legata a cause neurologiche anche dopo che ha avuto luogo il recupero neurologico^{295, 307, 417}. Nella pratica clinica, un approccio prognostico globale in pazienti comatosi post rianimazione deve considerare inevitabilmente il ruolo di fattori extra cerebrali e le caratteristiche dei pazienti quali l'età, le comorbidità, e lo stato funzionale.

SOSPENSIONE DELLA TERAPIA DI SUPPORTO VITALE

Sebbene una minoranza dei pazienti rianimati e trattati in UTI muoiano durante i primi giorni a causa di complicanze cardiache o secondariamente allo sviluppo di edema cerebrale massivo, la causa principale di morte è dovuta ad una decisione di sospendere la terapia di supporto vitale (WLST)^{22, 23, 26, 303}. In generale, la presunzione che l'esito neurologico finale del paziente sarà sfavorevole è cruciale nel prendere questa decisione²⁶. Le comorbidità preesistenti possono contribuire a prendere una decisione di WLST²². Il team clinico che discute la prognosi di un



singolo paziente deve considerare che una previsione pessimistica sbagliata potrebbe portare alla WLST in pazienti che diversamente potrebbero ottenere un buon esito funzionale, ma anche, che una previsione eccessivamente prudente potrebbe lasciare i pazienti in uno stato di grave disabilità non desiderato da loro stessi e dai loro familiari⁴¹⁸. I pazienti possono non ricevere trattamenti specifici perchè non disponibili oppure perché si è deciso di non utilizzarli. Il motivo principale per non utilizzare un trattamento è che si ritenga non abbia beneficio clinico o, se noto, che il paziente lo rifiuti. Ci sono pochi dati disponibili sulla mancata decisione in merito alla WLST. Le procedure di WLST variano ampiamente in Europa e influiscono sulla percentuale di pazienti post arresto che sopravvivono con un danno cerebrale grave (CPC 3 e 4). Mancando dati di alta qualità, sembra che ci sia un' ampia percentuale di variabilità compresa tra il 10 al 50%^{243, 300, 417}. Gli effetti più evidenti si osservano per pazienti che rimangono in uno stato vegetativo o di vigilanza non responsiva (CPC 4). Ad esempio, 1/243 sopravvissuti (0,4%) in uno studio nord-europeo²⁴³ e 61/195 (31%) in uno studio multicentrico italiano (300) avevano una CPC di 4 al 6 mese. Evidenze sulla variazione delle pratiche di WLST in Europa sono state trovate anche nello studio Ethicus: i medici dell'Europa meridionale sono risultati meno disposti a sospendere il trattamento rispetto a quelli dell'Europa settentrionale, ed era presente anche un'influenza legata alla religione⁴²⁰. Lo studio Ethicus 2 ha dimostrato che la frequenza delle decisioni relative alla WLST tra i pazienti in UTI generale è aumentata negli ultimi 15-20 anni⁴²¹. Studi recenti, basati su uno score di propensione, indicano che la WLST prematura (<72 ore) per motivi neurologici è un evento comune, ed essa può essere la causa di morte per una percentuale sostanziale di pazienti che, per contro, avrebbero potuto recuperare con un buon esito se il loro trattamento intensivo fosse stato prolungato^{422, 423}. Il tronco encefalico è più resistente al danno ipossico-ischemico rispetto al cervello, e il recupero delle funzioni quali la respirazione spontanea e il ciclo sonno-veglia fa parte della traiettoria verso una sindrome vegetativa o di vigilanza non responsiva. Nel periodo in cui il paziente è ancora dipendente dalla terapia intensiva talvolta viene fatto riferimento ad una "finestra di valutazione della morte"⁴²⁴. Questa percezione può causare una sensazione di urgenza per i familiari e per team di trattamento che influenza, in maniera indiretta, le decisioni relative ad una prematura WLST^{425, 426}. Uno studio qualitativo ha identificato le limitazioni nella comunicazione, tra il team di trattamento e la famiglia, come un fattore importante per la WLST prematura dopo arresto cardiaco⁴²⁶. Può essere inoltre importante evitare, per le persone che prestano assistenza, l'incertezza inappropriata che porta a percezioni eccessivamente pessimistiche della prognosi⁴²⁷. Sebbene alcuni test mostrino una alta specificità nel prevedere una prognosi sfavorevole prima delle 72 ore, raccomandiamo che tutte le conclusioni relative alla prognosi neurologica siano rimandate almeno fino a 72 ore dopo l'arresto cardiaco, e che sia esclusa l'influenza di sedativi e metabolici. Questo consentirà alla maggior parte dei pazienti con un buon esito di risvegliarsi prima della valutazione prognostica, diminuendo il rischio di false previsioni²⁶⁵. Incoraggiamo i protocolli locali su come raccogliere informazioni relative all'estensione del danno cerebrale



durante i primi giorni. Usare tutte le risorse disponibili per una valutazione multimodale^{9, 15}. I familiari chiederanno regolari informazioni chiare e strutturate e che sia compreso il loro ruolo nel processo decisionale. Gli indicatori precoci di una prognosi sfavorevole possono essere comunicati ai familiari in un modo equilibrato per informarli che la situazione è grave e per dare loro il tempo per adeguarsi prima della scelta di decisioni cruciali. Gli infermieri si confrontano con i familiari o caregiver affranti dal dolore, e questo può essere notevole fonte di stress⁴²⁶. Cercare di fornire un tempo sufficiente per la comunicazione relativa alla prognosi all'interno del team e ai familiari⁴²⁸.

Benché la valutazione della prognosi neurologica nel post-arresto cardiaco e le discussioni relative alla WLST siano spesso collegate, è necessario cercare di separare questi processi nelle discussioni e nella documentazione. Le decisioni relative alla WLST devono considerare aspetti diversi rispetto al danno cerebrale percepito, per esempio l'età, le comorbilità e la prognosi legata alla disfunzione d'organo generale²². Ne consegue, per motivi etici, la WLST può essere considerata per pazienti in cui la prognosi neurologica risulta incerta o addirittura favorevole.

Per contro, la terapia intensiva può essere prolungata nonostante la prognosi neurologica desolante, in quanto non è possibile ottenere una certezza assoluta per il singolo paziente⁴²⁹. Le volontà del paziente sono importanti. Poiché al paziente non è possibile fare domande e le direttive avanzate tra le vittime di arresto cardiaco sono rare, i familiari sono di solito la fonte primaria di informazioni sui probabili desideri del paziente.

ESITO A LUNGO TERMINE DOPO ARRESTO CARDIACO

ESITO A LUNGO TERMINE

In paesi in cui la WLST non è ampiamente praticata, è comune un outcome sfavorevole dovuto al danno cerebrale ipossico-ischemico^{387, 430}. La prognosi di pazienti ancora comatosi o in uno stato di vigilanza non responsiva un mese dopo l'arresto cardiaco, è sfavorevole con rare possibilità di recupero^{430, 431}. Al contrario, nei paesi dove si pratica la WLST, la maggior parte dei sopravvissuti presenta un "buon" esito neurologico, sulla base di misurazioni globali dell'outcome come ad esempio la CPC, la scala RSm o la Scala di Glasgow/Estesa (GOS/E)^{290, 412, 432-434}. Tuttavia, queste misurazioni non sono sufficientemente sensibili per descrivere i problemi che incontrano molti sopravvissuti, che comprendono disturbi cognitivi, emotivi, fisici e stanchezza⁴³⁵⁻⁴³⁷. Infatti, circa il 40-50% dei sopravvissuti ha compromissioni cognitive a lungo termine^{229, 438, 439}. Le compromissioni sono per lo più da lievi a moderate, e benché possano essere influenzati tutti i domini cognitivi, la maggior parte dei problemi sono osservati nella memoria, nell'attenzione, nella velocità di elaborazione e nelle funzioni esecutive (per esempio, pianificazione, organizzazione, iniziazione, flessibilità)^{229, 435, 438-440}. In generale, la maggior parte del recupero cognitivo ha luogo nei primi tre mesi dopo l'arresto cardiaco⁴⁴¹⁻⁴⁴³.



Anche i problemi emotivi sono comuni. Da tre a sei mesi dopo l'arresto cardiaco l'ansia è presente nel 15-30% dei sopravvissuti e rimane presente nel 15-23% a 12 mesi⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶. Sintomi depressivi sono presenti in una percentuale compresa tra il 13 e il 32% a 3-6 mesi e diminuiscono al 5-15% a 12 mesi⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁷. I sintomi di stress post-traumatico rimangono in circa un quarto dei sopravvissuti^{436, 444, 447, 448}. Inoltre, in alcuni dei sopravvissuti emergono problemi comportamentali, come ad esempio un comportamento aggressivo/disinibito o labilità emotiva⁴³⁹.

Anche l'affaticamento è riportato frequentemente, ed è presente in circa il 70% dei sopravvissuti a sei mesi e rimane nella metà dei sopravvissuti un anno dopo l'evento^{444, 449, 450}. Sono stati anche riportati problemi fisici, comprendenti fratture costali, debolezza muscolare e difficoltà di deambulazione^{437, 444, 451, 452}.

Tuttavia, l'impatto sulla sopravvivenza della funzione fisica ha ricevuto poca attenzione; se confrontate popolazioni per età e genere, nei sopravvissuti sono state riportate ridotte funzioni a 3 mesi⁴⁵³, a 6 mesi⁴⁵², a 12 mesi⁴³⁴ e a tre anni⁴⁵¹.

Quasi la metà dei sopravvissuti ha riportato limitazioni a causa di difficoltà fisiche a 6 mesi⁴⁵², e fino al 40% presenta problemi di mobilità^{434, 439, 444, 454} e limitazioni nelle attività abituali a 12 mesi^{434, 444, 454}.

Dopo la dimissione ospedaliera, la maggior parte dei sopravvissuti è in grado di ritornare a casa e solo una piccola percentuale (dall'1 al 10%) deve essere ammessa in una struttura a lungo termine^{444, 454, 455}. La maggioranza (dall'82 al 91%) è indipendente nella propria attività della vita quotidiana (ADL) di base^{228, 438, 451, 454}. Benché la maggior parte dei sopravvissuti sia in grado di riprendere le proprie attività di prima dell'arresto, essi incontrano più limitazioni nella partecipazione sociale rispetto a pazienti con infarto miocardico^{444, 450}. Le compromissioni cognitive, la depressione, l'affaticamento e la ridotta mobilità sono predittori negativi per una partecipazione futura⁴⁵⁰.

Tra quelli che precedentemente lavoravano, il 63-85% è in grado di tornare al lavoro, benché alcuni debbano adattare le ore di lavoro o le attività che svolgevano alle nuove necessità^{434, 444, 450, 451, 454, 456-458}. La ridotta probabilità di tornare al lavoro è associata a problemi cognitivi e all'affaticamento, all'OHCA non testimoniato, all'assenza di RCP dagli astanti, al genere femminile, all'età avanzata e al basso stato socio-economico^{450, 453, 456-458}.

Le compromissioni cognitive, i problemi emotivi e il genere femminile sono associati a una bassa qualità di vita^{434, 442, 452, 453, 459-464}.

Tuttavia, in media viene riportata la qualità di vita correlata alla salute generale, come mediamente buona con punteggi globali che si avvicinano ai valori normali nella popolazione, come è stato dimostrato in due revisioni sistematiche e confermato in diversi studi più recenti^{228, 434, 454, 465}.



⁴⁶⁶. Tali valutazioni generiche mancano di dettagli sufficienti per capire l'ampiezza dei problemi incontrati dai sopravvissuti, con il risultato che l'impatto della sopravvivenza all'arresto cardiaco può essere compreso in modo incompleto²⁹⁰. Viene raccomandato di fornire questa valutazione generica insieme alla valutazione specifica delle condizioni o dei problemi²⁹⁰. Informazioni più dettagliate relative al recupero e all'outcome a lungo termine dopo arresto cardiaco, e una descrizione delle attuali pratiche di riabilitazione in Europa possono essere trovate nella sezione epidemiologica delle European Resuscitation Council Guidelines del 2021⁴⁶⁷.

VALUTAZIONE INTRA-OSPEDALIERA E FOLLOW UP DOPO LA DIMISSIONE OSPEDALIERA

Riabilitazione precoce e valutazione durante la fase ospedaliera

Non ci sono studi specifici di interventi di riabilitazione precoce per i sopravvissuti all'arresto cardiaco, ma vi è una sostanziale sovrapposizione con la sindrome post terapia intensiva (PICS). Per gli altri pazienti in UTI, sono descritti interventi di mobilitazione precoce e di prevenzione del delirium, e si ritiene che interventi simili siano utili anche per pazienti con arresto cardiaco^{437, 468-470}. Le raccomandazioni delle linee guida per la riabilitazione dopo una malattia critica a cura del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Regno Unito, suggeriscono che i piani di riabilitazione individuali e le informazioni devono essere forniti prima della dimissione dalla UTI e dall'ospedale, basati su valutazioni funzionali delle compromissioni fisiche e non (ad esempio, cognitive e emotive)⁴⁷¹. Tuttavia, una recente Dichiarazione Scientifica della AHA focalizzata sulla sopravvivenza evidenzia che spesso mancano un piano della dimissione e un'organizzazione di ulteriori necessità di riabilitazione dopo arresto cardiaco⁴³⁷.

Raccomandiamo quindi di fornire informazioni e di eseguire le valutazioni funzionali delle compromissioni fisiche e non, prima della dimissione dall'ospedale per identificare le potenziali necessità di riabilitazione e se indicato, organizzare la riabilitazione (*Figura 6*).

Follow up e screening dopo la dimissione ospedaliera

Sebbene i disturbi cognitivi, i problemi emotivi e l'affaticamento siano comuni dopo l'arresto cardiaco, questi "problemi invisibili" non sono sempre riconosciuti dai clinici^{442, 450, 453, 457, 464}. Poiché questi problemi hanno un effetto significativo sull'outcome a lungo termine e sulla qualità di vita, il follow-up deve essere organizzato in modo che questi problemi siano rilevati precocemente per consentire la terapia appropriata o organizzare la riabilitazione⁴⁷²⁻⁴⁷⁴. Le evidenze su questo argomento sono scarse, ma i risultati di un RCT hanno dimostrato che un intervento precoce per i sopravvissuti all'arresto cardiaco e le persone che prestano loro assistenza, ha migliorato il benessere emotivo e la qualità di vita e ha avuto come risultato un ritorno al lavoro più veloce con minor impatto economico^{475, 476}.

Questo programma individuale è fornito da un'infermiere specializzato, inizia subito dopo la



dimissione dall'ospedale e comprende da uno a sei consulti durante i primi tre mesi. L'intervento consiste nella valutazione dei problemi cognitivi ed emotivi, fornire informazioni e supporto, e se indicato, nel rinvio a un'ulteriore terapia specialistica^{477, 478}. Vi sono diversi altri esempi di come poter organizzare il follow-up dopo l'arresto cardiaco^{474, 479, 480}. Analogamente, le linee guida del NICE del Regno Unito per la riabilitazione dopo una malattia critica, raccomandano un follow up e una rivalutazione per i problemi fisici e non nei 2-3 mesi successivi alla dimissione per consentire l'identificazione delle ulteriori criticità e per fornire un ulteriore supporto se necessario⁴⁷¹. Per i sopravvissuti all'arresto cardiaco le rivalutazioni sono state suggerite anche a 3, 6 e 12 mesi⁴³⁷.

Suggeriamo quindi un follow-up sistematico di tutti i sopravvissuti all'arresto cardiaco entro tre mesi dalla dimissione ospedaliera, il quale deve includere almeno la valutazione cognitiva, la valutazione dei problemi emotivi e dell'affaticamento e fornire informazioni e un supporto per i pazienti e la loro famiglia (*Figura 6*).

Valutazione dei problemi cognitivi

Per una valutazione della sfera cognitiva del paziente, possono essere indagati disturbi comuni come, ad esempio, problemi di memoria, difficoltà di attenzione, distraibilità, lentezza nel pensare, irritabilità e problemi di iniziazione, di pianificazione, di multielaborazione o di flessibilità. I membri della famiglia possono inoltre fornire un'opinione utile sui cambiamenti della cognitivtà e del comportamento. Può essere usato un questionario strutturato, come ad esempio l'Informant Questionnaire of Cognitive decline in the Elderly- cardiac arrest version (IQCODE-CA) o la Check-list Cognition and Emotion (CLCE-24)^{481, 482}. È raccomandata la valutazione cognitiva formale, in quanto i pazienti spesso non sono consapevoli delle loro compromissioni cognitive^{443, 472, 483}. Suggeriamo di usare il test Montreal Cognitive Assessment (MoCA), la cui somministrazione impiega circa 10 minuti, è facile da utilizzare ed è disponibile in molte lingue (si veda www.mocatest.org)^{480, 483-485}. Se vi sono segni di compromissione cognitiva, considerare l'invio ad un neuropsicologo per una più ampia valutazione, o deve essere considerato un altro specialista in riabilitazione cognitiva, come ad esempio un terapeuta occupazionale⁴⁸⁶.

Valutazione dei problemi emotivi e dell'affaticamento

Per valutare i problemi emotivi può essere esplorata la presenza di sintomi emotivi, i quali comprendono ansia, depressione e stress post-traumatico. Possono essere utili questionari, come, ad esempio, la Scala Anxiety and Depression Scale (HADS)^{437, 473, 480, 487}. Se emergono problemi emotivi gravi, suggeriamo il rinvio a uno psicologo o a uno psichiatra per un'ulteriore valutazione e trattamento. Suggeriamo inoltre di valutare la presenza dell'affaticamento; tuttavia, in questa specifica popolazione, manca una guida sulla sua valutazione. Nel caso di affaticamento severo, considerare il rinvio a uno specialista della riabilitazione per consigli sulla terapia appropriata.



Fornitura delle informazioni e supporto al sopravvissuto e ai membri della famiglia

È raccomandata la valutazione delle necessità e la conseguente fornitura di appropriate informazioni ai pazienti e alla loro famiglia, preferibilmente sia tramite colloquio che in forma scritta⁴⁸⁸.

È raccomandato l'impegno attivo, come parte di un processo in evoluzione, dei sopravvissuti e dei membri della loro famiglia per comprendere meglio le loro necessità e capire come vorrebbero ricevere tali informazioni⁴³⁷. Le informazioni devono comprendere non solo argomenti medici come la malattia cardiaca, i fattori di rischio, il trattamento farmacologico e la presenza di un ICD, ma possono anche affrontare altri argomenti come ad esempio possibili cambiamenti fisici, cognitivi ed emotivi e l'affaticamento, la ripresa delle attività quotidiane, la guida e il lavoro, le relazioni e la sessualità^{477, 488-491}.

È inoltre importante monitorare il benessere dei membri della famiglia, poiché l'impatto e la tensione possono essere notevoli^{490, 492}. I partner spesso hanno problemi emotivi, che comprendono sintomi come ansia e stress post-traumatico, in particolare le donne e coloro che hanno assistito alla rianimazione^{493, 494}. Considerare il rinvio a un assistente sociale, ad uno psicologo o a uno psichiatra, quando indicato.

RIABILITAZIONE DOPO ARRESTO CARDIACO

RIABILITAZIONE NEUROLOGICA DURANTE LA DEGENZA

In presenza di un significativo danno cerebrale ipossico-ischemico, i pazienti possono necessitare della riabilitazione neurologica durante il ricovero, e sebbene le evidenze siano limitate, diversi piccoli studi retrospettivi hanno dimostrato che possono essere ottenuti miglioramenti funzionali riducendo il peso dell'assistenza sulla famiglia e la società⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷.

Benché manchino sia linee guida specifiche che evidenze per la riabilitazione neurologica dopo arresto cardiaco, vi sono evidenze e linee guida per la pratica clinica riguardo altri tipi di danno cerebrale acquisito, come ad esempio quello conseguente al trauma cranico e all'ictus. Questi possono guidare il trattamento dei pazienti con danno cerebrale ipossico-ischemico dovuto ad arresto cardiaco⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰. Queste linee guida forniscono raccomandazioni pratiche su argomenti come ad esempio la funzione motoria, la riabilitazione fisica, la cognitivtà, la comunicazione, l'attività quotidiana e i problemi psicologici. Possono inoltre essere utili le linee guida sulla riabilitazione dopo una malattia critica/una sindrome post terapia intensiva (PICS)^{471, 501-503}.

RIABILITAZIONE CARDIACA

Molti sopravvissuti all'arresto cardiaco sono idonei ad iscriversi a programmi di riabilitazione cardiaca⁵⁰⁴. Vi sono evidenze che la riabilitazione cardiaca riduca la mortalità cardiovascolare e gli ingressi in ospedale, ne migliora la qualità di vita ed è efficiente in termini di costo⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁷. I programmi di riabilitazione cardiaca sono per lo più programmi generici a cui possono



partecipare pazienti con differenti malattie cardiache, per esempio sindrome coronarica post-acute, l'insufficienza cardiaca o la chirurgia post-cardiaca. La riabilitazione cardiaca comprende esercizi fisici, la gestione dei fattori di rischio, consigli sullo stile di vita, un supporto educativo e psicologico⁵⁰⁵. La riabilitazione cardiaca è frequentemente offerta come servizio basato nel contesto di un centro di degenza, ma può essere organizzata anche in un ambiente casalingo in combinazione con il telemonitoraggio⁵⁰⁸. In casi specifici essa può essere fornita come programma di degenza⁵⁰⁵. Non tutti i sopravvissuti all'arresto cardiaco sono idonei o comunque hanno accesso alla riabilitazione cardiaca, e generalmente i motivi sono dovuti alla causa dell'arresto cardiaco e alla variazione delle politiche nazionali o assicurative⁵⁰⁹.

Nei programmi di riabilitazione cardiaca viene prestata poca attenzione a possibili disturbi cognitivi. In generale, i disturbi cognitivi ed emotivi, tra i pazienti cardiaci, non sono stati affrontati bene nei programmi di riabilitazione cardiaca⁵¹⁰⁻⁵¹². Per i sopravvissuti all'arresto cardiaco vi sono alcuni esempi in cui la riabilitazione cardiaca e cognitiva sono state bene integrate, benché manchino ancora evidenze degli effetti che hanno avuto^{474, 480}.

RIABILITAZIONE COGNITIVA, GESTIONE DELL'AFFATICAMENTO E INTERVENTI PSICOSOCIALI

L'obiettivo della riabilitazione cognitiva è ridurre l'impatto delle disfunzioni cognitive, migliorare il benessere globale e le funzioni quotidiane⁵¹³. Essa può includere un'ulteriore valutazione neuropsicologica per ottenere una maggiore comprensione della natura e della gravità delle disfunzioni cognitive e di altri fattori che possono influenzarla. È essenziale un'ampia educazione che possa fornire al paziente e alla sua famiglia una maggiore comprensione di ciò che è cambiato nella sua cognitività e nel suo comportamento. Possono essere utili strategie di compensazione, come ad esempio la strategia di allenamento della memoria e quella metacognitiva (per esempio, l'automonitoraggio, l'autoregolazione e la pianificazione in anticipo) e l'uso di aiuti esterni (della memoria)⁴⁸⁶. Benché non vi siano studi specifici sugli effetti della riabilitazione cognitiva in pazienti con danno cerebrale causato da arresto cardiaco, può servire come linea guida una revisione basata su recenti evidenze sulla riabilitazione cognitiva post ictus e danno cerebrale post traumatico⁴⁸⁶.

La gestione dell'affaticamento può essere inclusa nella riabilitazione cognitiva o essere fornita a parte^{514, 515}. Vi è una debole evidenza che l'intervento al telefono per una durata di 4 settimane, basato sulla conservazione dell'energia e sulla terapia di risoluzione dei problemi, possa essere di beneficio per sopravvissuti all'arresto cardiaco con affaticamento da moderato a grave^{516, 517}.

Vi sono inoltre evidenze di interventi psicologici specificamente ideati per i sopravvissuti all'arresto cardiaco che possano risultare efficaci. Due RCT hanno dimostrato un beneficio con interventi psicosociali condotti da infermieri, mediante colloquio telefonico o di persona⁵¹⁸.





⁵¹⁹. Questi interventi hanno valutato l'autogestione, le strategie di risoluzione dei problemi, il rilassamento, le informazioni e l'educazione alla salute^{519, 520}.

Attualmente non vi sono studi sull'efficacia delle reti di supporto sociale o dei forum virtuali/online, ma questi possono essere un valore aggiunto come forma nuova e facilmente accessibile di supporto psicosociale e di informazioni dopo l'arresto cardiaco⁴³⁷.

DONAZIONE DI ORGANI

I pazienti rimasti comatosi dopo un arresto cardiaco che non sopravvivono hanno la possibilità di diventare donatori di organi. Questo è importante, in quanto la domanda di organi supera l'offerta⁵²¹. I pazienti in post-arresto cardiaco sono una fonte crescente di donatori di organi⁵²². Questa linea guida supporta l'opportunità dell'offerta della donazione d'organo alle famiglie quando avviene la morte cerebrale o quando vi è una decisione di sospendere il trattamento di supporto vitale.

Questa linea guida affronta specificamente le vie di donazione di organi dopo la morte neurologica(cerebrale), o la donazione controllata dopo morte circolatoria (donatori di categoria 3 di Maastricht) in pazienti che hanno ottenuto il ROSC o che sono stati trattati con E- RCP⁵²³ (Figura 7). La donazione non controllata dopo morte circolatoria u-DCD (donatori di categoria I/II di Maastricht) è affrontata nella sezione delle linee guida Supporto Vitale Avanzato⁵²³.

Un CoSTR di ILCOR del 2015 e uno statement ILCOR sulla donazione d'organo dopo CPR supporta questa linea guida¹²². L'esecuzione di una RCP recente non deve essere di impedimento alla donazione d'organo. Studi osservazionali dimostrano che gli organi (cuore, polmone, rene, fegato, pancreas, intestino) in donatori dopo RCP hanno percentuali di sopravvivenza dell'organo trapiantato simile rispetto a donatori che non sono andati incontro a RCP^{524, 525}.

Una revisione sistematica ha identificato 26 studi che hanno dimostrato la prevalenza di morte cerebrale del 12,6% (IC al 95% dal 10,2 a 15,2%) in pazienti comatosi ventilati con danno cerebrale ipossico-ischemico dopo la RCP, con una prevalenza più elevata dopo E-RCP (27,9% [dal 19,7 al 36,6%] rispetto all'8,3 % [dal 6,5 al 10,4%]), ed inoltre circa il 40% di questi è andato incontro alla donazione di organi²⁸⁶. Il tempo medio per la diagnosi della morte cerebrale è stato di 3,2 giorni. Questa revisione sistematica ha concluso che i pazienti che sono in coma dopo rianimazione da arresto cardiaco, in particolare quando rianimati usando la E-RCP, dovrebbero essere valutati i segni di morte cerebrale.

Inoltre, nei pazienti che non soddisfano i criteri di morte cerebrale, la WLST conseguente ad una previsione di prognosi neurologica sfavorevole, è una causa frequente di morte. Dopo



OHCA, circa i due terzi delle morti sono dovute a WLST, a causa di una prognosi neurologica sfavorevole^{22, 23}. Questo gruppo di pazienti fornisce una fonte crescente di donatori d'organo⁵²⁶. Le pratiche di donazione di organi variano tra i paesi, e i clinici devono seguire i requisiti legali ed etici locali.

STUDIO SULL'ARRESTO CARDIACO IMPROVVISO ED INSPIEGABILE

Molte vittime di arresto cardiaco improvviso hanno una malattia cardiaca strutturale silente, molto spesso una malattia coronarica, ma anche sindromi aritmiche primarie, cardiomiopatie, ipercolesterolemia familiare o una malattia cardiaca ischemica prematura. Durante le autopsie sulle vittime da morte improvvisa inspiegabile (SUD), devono essere prelevati campioni di sangue o di tessuti e conservati per una futura analisi genetica⁵²⁷. La valutazione di disturbi genetici è cruciale per la prevenzione primaria nei familiari, poiché può consentire il trattamento antiaritmico in prevenzione e il follow-up cardiologico⁵²⁸⁻⁵³⁰. Un gruppo multidisciplinare di cardiogenetica deve eseguire l'indagine familiare. La valutazione iniziale può includere un esame clinico, l'elettrofisiologia e la diagnostica per immagini cardiologica. Un test genetico deve essere considerato a seconda della combinazione dei risultati, della valutazione cardiaca familiare e dei risultati istopatologici. Il test genetico deve essere eseguito inizialmente sul DNA della persona deceduta e deve poi essere fornita l'analisi sui familiari se viene identificata una variante patogena o probabilmente patogena^{527, 531}. Date le implicazioni per i parenti, dovrebbero esserci linee guida etiche locali per i test genetici.

CENTRI PER IL TRATTAMENTO DELL'ARRESTO CARDIACO

Tra gli ospedali vi è un'ampia variabilità sulla disponibilità, sul tipo di terapia post-rianimazione, così come sugli esiti clinici⁵³²⁻⁵³⁴. I centri per il trattamento dell'arresto cardiaco sono ospedali che forniscono trattamenti di rianimazione basati sull'evidenza, che comprendono la cardiologia interventistica d'urgenza, e trattamenti intensivi che seguono protocolli di gestione, come la gestione mirata della temperatura, un supporto cardiorespiratorio e la prognosi neurologica^{122, 207}. Un consensus paper redatto da esperti e pubblicato dall'Association of Acute Cardiovascular Care (ACVA), e molte altre organizzazioni europee comprendenti l'ERC (European Resuscitation Council) e l'ESICM (European Society of Intensive Care Medicine), afferma che i requisiti minimi per un centro di arresto cardiaco sono la disponibilità 24 ore su 24/7 giorni su 7 di un laboratorio di angiografia coronarica in loco, un reparto di emergenza, un'unità di terapia intensiva (UTI), attrezzature di diagnostica per immagini, come ad esempio l'ecocardiografia, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica¹⁶.

ILCOR suggerisce che, ogni qualvolta possibile, i pazienti adulti con OHCA non traumatico devono essere assistiti in centri per il trattamento dell'arresto cardiaco¹⁷. Questa raccomandazione



debole ed è basata su un'evidenza molto bassa di una revisione sistematica che ha incluso 21 studi osservazionali⁵³⁵⁻⁵⁵⁵ e un trial randomizzato pilota⁵⁵⁶. Diciassette di questi studi sono stati inclusi in una meta-analisi che ha dimostrato che i pazienti assistiti in centri di arresto cardiaco presentavano un miglioramento della sopravvivenza alla dimissione ospedaliera con un esito neurologico favorevole, ma non era significativo a 30 giorni^{535-541, 545-552, 554, 555}.

Uno studio osservazionale ha riportato una sopravvivenza aggiustata più elevata nei pazienti con il trasferimento diretto a un centro di arresto cardiaco rispetto a un trasferimento intraospedaliero secondario⁵⁵², ma due altri studi che hanno eseguito gli stessi confronti non hanno riportato alcuna differenza nella sopravvivenza aggiustata^{536,541}. Uno studio osservazionale ha riportato una sopravvivenza aggiustata più elevata in pazienti che sono stati sottoposti a un trasferimento secondario in un centro per il trattamento dell'arresto cardiaco rispetto alla permanenza nel centro iniziale, non cardiaco⁵⁵⁰.

DICHIARAZIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE

- **Jerry P. Nolan**

Editor in Chief Resuscitation

- **Claudio Sandroni**

Associated editor Intensive Care Medicine

- **Bernd W. Bottiger**

Tesoriere del Consiglio Europeo per la Rianimazione (ERC); Presidente del Consiglio Tedesco per la Rianimazione (GRC); Membro della Task Force di Supporto Vitale Avanzato (ELS) del Comitato di Collegamento Internazionale sulla Rianimazione (ILCOR); Membro del Comitato Esecutivo dell'Associazione Interdisciplinare Tedesca per la Terapia Intensiva e la Medicina di Emergenza (DIVI), Fondatore della Deutsche Stiftung Wiederbelebung; Vicedirettore del Giornale Europeo di Anestesiologia (EJA), Condirettore della Rianimazione; Direttore della Notfall + Rettungsmedizin, Condirettore del Giornale Brasiliano di Anestesiologia. Ha ricevuto compensi per conferenze dalle seguenti società: Forum fur medizinische Fortbildung (FomF), Baxalta Deutschland GmbH, ZOLL Medical Deutschland GmbH, C.R. Bard GmbH, GS Elektromedizinische Gerate G. Stemple GmbH, Novartis Pharma GmbH, Philips GmbH Market DACH, Bioscience Valuation BSV GmbH.

- **Alain Cariou**

Compenso come relatore della Bard Medical

- **Tobias Cronberg**

Nessun conflitto di interesse

- **Hans Friberg**

Nessun conflitto di interesse



- **Cornelia Genbrugge**
Nessun conflitto di interesse
- **Gisela Lilja**
Nessun conflitto di interesse
- **Veronique RM Moulaert**
Nessun conflitto di interesse
- **Nikolaos Nikolaou**
Nessun conflitto di interesse
- **Theresa Mariero Olasveengen**
Nessun conflitto di interesse
- **Markus B. Skrifvars**
Compenso come relatore della Bard Medical (Irlanda)
- **Fabio Silvio Taccone**
Compenso come relatore della BD e della Zoll
- **Jasmeet Soar**
Direttore, Rianimazione



BIBLIOGRAFIA

1. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202-22, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.018>.
2. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 2015;41:2039-56.
3. Nolan JP, Hazinski MF, Aickin R, et al. Part 1: Executive summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e1-e31, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.039>.
4. Olasveengen TM, de Caen AR, Mancini ME, et al. 2017 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations summary. *Resuscitation* 2017;121:201-14, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.10.021>.
5. Soar J, Donnino MW, Maconochie I, et al. 2018 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations summary. *Resuscitation* 2018;133:194206, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.10.017>.
6. Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH, et al. 2019 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2019;145:95-150, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.10.016>.
7. Nolan JP, Maconochie I, Soar J, et al. Executive summary 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2020;156:A1-A22, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.009>.
8. Morley PT, Atkins DL, Finn JC, et al. Evidence evaluation process and management of potential conflicts of interest. *Resuscitation* 2020;156:A23-34, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.009>.



- dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.011.
9. Soar J, Berg KM, Andersen LW, et al. Adult advanced life support: 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2020;156:A80-A119, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.012.
 10. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2019;380:1397-407, doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1816897.
 11. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;2020:, doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575.
 12. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med* 2019;381:2103-13, doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1905795.
 13. Lascarrrou JB, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med* 2019;381:2327-37, doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1906661.
 14. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): a randomized clinical trial-Rationale and design. *Am Heart J* 2019;217:23-31, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.012.
 15. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med* 2020;46:1803-51, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06198-w.
 16. Sinning C, Ahrens I, Cariou A, et al. The cardiac arrest centre for the treatment of sudden cardiac arrest due to presumed cardiac cause - aims, function and structure: position paper of the Association for Acute CardioVascular Care of the European Society of Cardiology (AVCCV), European Association of Percutaneous Coronary Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Resuscitation Council (ERC), European Society for Emergency Medicine (EUSEM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:S193-202, doi:http://dx.doi.org/10.1177/2048872620963492.
 17. Yeung J, Matsuyama T, Bray J, Reynolds J, Skrifvars MB. Does care at a cardiac arrest centre improve outcome after out-of-hospital cardiac arrest? A systematic review. *Resuscitation* 2019;137:102-15, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.02.006.
 18. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350-79, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.09.017.
 19. Mongardon N, Dumas F, Ricome S, et al. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care* 2011;1:45, doi:http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-1-45 [in English].
 20. Stub D, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation* 2011;123:1428-35, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.988725.
 21. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a "two-hit" model. *Crit Care* 2017;21:90, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1670-9.
 22. Witten L, Gardner R, Holmberg MJ, et al. Reasons for death in patients successfully resuscitated from out-of-hospital and inhospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2019;136:93-9, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.031.
 23. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 2013;39:1972-80, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-3043-4.
 24. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death



- after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126-8.
25. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2222-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1729>.
 26. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:337-42.
 27. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206, doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>.
 28. Cha KC, Kim HI, Kim OH, et al. Echocardiographic patterns of postresuscitation myocardial dysfunction. *Resuscitation* 2018;124:90-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.019>.
 29. Jentzer JC, Anavekar NS, Mankad SV, et al. Changes in left ventricular systolic and diastolic function on serial echocardiography after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;126:16, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.050>.
 30. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2110-6.
 31. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005;66:175-81, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.01.012> S0300-9572(05)00080-8 [in English].
 32. Chalkias A, Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of postresuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev* 2012;17:117-28,doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s10741-011-9255-1>.
 33. Wardi G, Blanchard D, Dittrich T, Kaushal K, Sell R. Right ventricle dysfunction and echocardiographic parameters in the first 24 h following resuscitation in the post-cardiac arrest patient: a retrospective cohort study. *Resuscitation* 2016;103:71-4, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.03.009>.
 34. Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Diven W. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 1993;25:119-36.
 35. Adrie C, Monchi M, Laurent I, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:21-8.
 36. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation* 2013;84:60-5 Research Support Non-U.S. Gov't.
 37. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, et al. Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in postcardiac arrest syndrome. *Crit Care Med* 2013;41:1492-501, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182839e9>.
 38. Bottiger BW, Bohrer H, Boker T, Motsch J, Aulmann M, Martin E. Platelet factor 4 release in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation—can reperfusion be impaired by platelet activation? *Acta Anaesthesiol Scand* 2021;40:6315. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792896>.
 39. Bottiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M. Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. *Crit Care Med* 2002;30:2473-80, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000034689.78033.E2>.
 40. Bottiger BW, Motsch J, Bohrer H, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 1995;92:2572-8.
 41. Viersen VA, Greuters S, Korfage AR, et al. Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. *Resuscitation* 2012;83:1451-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.05.008>.
 42. Duvekot A, Viersen VA, Dekker SE, et al. Low cerebral oxygenation levels during resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest are associated with hyperfibrinolysis. *Anesthesiology* 2015;123:820-9,doi:<http://dx.doi.org/10.1097/>



- ALN.0000000000000806.
43. Buchtele N, Schorghofer C, Spiel AO, Jilma B, Schwameis M. Increased fibrinolysis as a specific marker of poor outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2018;46:e995e1001, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003352>.
 44. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation* 2002;106:562-8.
 45. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainau JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2004;10:208-12.
 46. Huet O, Dupic L, Batteux F, et al. Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Crit Care Med* 2011;39:1712-20, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182186d42> [in English].
 47. Fink K, Schwarz M, Feldbrugge L, et al. Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2010;14:R104, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/cc9050>.
 48. Van Genderen ME, Lima A, Akkerhuis M, Bakker J, van Bommel J. Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival. *Crit Care Med* 2012;40:228794, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825333b2>.
 49. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. Systemic inflammatory response and potential prognostic implications after out-of-hospital cardiac arrest: a substudy of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 2015;43:1223-32, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000937>.
 50. Sutherasan Y, Penuelas O, Muriel A, et al. Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest. *Crit Care* 2015;19:215, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0922-9>.
 51. Peberdy MA, Andersen LW, Abbate A, et al. Inflammatory markers following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest – a prospective multicenter observational study. *Resuscitation* 2016;103:117-24, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.01.006>.
 52. Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Hassager C, et al. Endothelial activation/injury and associations with severity of post-cardiac arrest syndrome and mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;107:71-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.08.006>.
 53. Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Kjaergaard J, et al. Level of systemic inflammation and endothelial injury is associated with cardiovascular dysfunction and vasopressor support in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2017;121:179-86, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.09.019>.
 54. Chelly J, Mongardon N, Dumas F, et al. Benefit of an early and systematic imaging procedure after cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Resuscitation* 2012;83:1444-50 [in English].
 55. Arnaout M, Mongardon N, Deye N, et al. Out-of-hospital cardiac arrest from brain cause: epidemiology, clinical features, and outcome in a multicenter cohort*. *Crit Care Med* 2015;43:45360, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000722>.
 56. Inamasu J, Miyatake S, Tomioka H, et al. Subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: a prospective computed tomography study. *Resuscitation* 2009;80:977-80, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.05.010> S0300-9572(09)00256-1 [in English].
 57. Shin J, Kim K, Lim YS, et al. Incidence and clinical features of intracranial hemorrhage causing out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter retrospective study. *Am J Emerg Med* 2016;34:2326-30, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.08.043>.
 58. Legriel S, Bougouin W, Chocron R, et al. Early in-hospital management of cardiac arrest from neurological cause: Diagnostic pitfalls and treatment issues. *Resuscitation* 2018;132:147-55, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.08.004>.
 59. Caputo ND, Stahmer C, Lim G, Shah K. Whole-body computed tomographic scanning leads to better survival as opposed to selective scanning in trauma patients: a systematic review and metaanalysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:534-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000000414>.



60. Lott CT, Alfonzo A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, Nolan JP, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2021;161.
61. Berg KM, Grossestreuer AV, Uber A, Patel PV, Donnino MW. Intubation is not a marker for coma after in-hospital cardiac arrest: a retrospective study. *Resuscitation* 2017;119:1820, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.07.024>.
62. Benger JR, Kirby K, Black S, et al. Effect of a strategy of a supraglottic airway device vs tracheal intubation during out-of-hospital cardiac arrest on functional outcome: the AIRWAYS-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:779-91, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.11597>.
63. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth* 2018;120:323-52, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.021>.
64. Nolan JP, Kelly FE. Airway challenges in critical care. *Anaesthesia* 2011;66:81-92, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06937.x> Review [in English].
65. Miller M, Groombridge CJ, Lyon R. Haemodynamic changes to a midazolam-fentanyl-rocuronium protocol for pre-hospital anaesthesia following return of spontaneous circulation after cardiac arrest. *Anaesthesia* 2017;72:585-91, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/anae.13809>.
66. Holmberg MJ, Nicholson T, Nolan JP, et al. Oxygenation and ventilation targets after cardiac arrest: a systematic review and metaanalysis. *Resuscitation* 2020;152:107-15, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.04.031>.
67. Fugate JE. Anoxic-ischemic brain injury. *Neurol Clin* 2017;35:601-11, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2017.06.001>.
68. Endisch C, Westhall E, Kenda M, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy evaluated by brain autopsy and neuroprognostication after cardiac arrest. *JAMA Neurol* 2020, doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2340>.
69. Llitjos JF, Mira JP, Duranteau J, Cariou A. Hyperoxia toxicity after cardiac arrest: what is the evidence? *Ann Intensive Care* 2016;6:23, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0126-8>.
70. Bougle A, Daviaud F, Bougouin W, et al. Determinants and significance of cerebral oximetry after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Resuscitation* 2016;99:16, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.11.011>.
71. Rosenthal G, Hemphill JC 3rd, Sorani M, et al. Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2008;36:1917-24, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181743d77>.
72. Liu Y, Rosenthal RE, Haywood Y, Miljkovic-Lolic M, Vanderhoek JY, Fiskum G. Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. *Stroke* 1998;29:1679-86. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9707212.
73. Pilcher J, Weatherall M, Shirtcliffe P, Bellomo R, Young P, Beasley R. The effect of hyperoxia following cardiac arrest- a systematic review and meta-analysis of animal trials. *Resuscitation* 2012;83:417-22, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.12.021> [in English].
74. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, et al. Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 2020;382:98998, doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1903297>.
75. Jakkula P, Reinikainen M, Hastbacka J, et al. Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Med* 2018;44:2112-21, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5453-9>.
76. Bray JE, Hein C, Smith K, et al. Oxygen titration after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: a multi-centre, randomised controlled pilot study (the EXACT pilot trial). *Resuscitation* 2018;128:211-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.04.019>.
77. Thomas M, Voss S, Benger J, Kirby K, Nolan JP. Cluster randomised comparison of the effectiveness of 100% oxygen versus titrated oxygen in patients with a



- sustained return of spontaneous circulation following out of hospital cardiac arrest: a feasibility study PROXY: post ROSC OXYgenation study. *BMC Emerg Med* 2019;19:16, doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12873-018-0214-1>.
78. Young P, Bailey M, Bellomo R, et al. HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial. *Resuscitation* 2014;85:1686-91, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.011>.
79. Kuisma M, Boyd J, Voipio V, Alaspaa A, Roine RO, Rosenberg P. Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study. *Resuscitation* 2006;69:199-206, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.08.010> S0300-9572(05)00352-7 [in English].
80. Young P, Mackle D, Bellomo R, et al. Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with suspected hypoxic ischaemic encephalopathy. *Intensive Care Med* 2020;46:2411-22, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06196-y>.
81. Humaloja J, Litonius E, Efendijev I, et al. Early hyperoxemia is not associated with cardiac arrest outcome. *Resuscitation* 2019;140:185-93, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.04.035>.
82. Young P, Pilcher J, Patel M, et al. Delivery of titrated oxygen via a selfinflating resuscitation bag. *Resuscitation* 2013;84:391-4, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.08.330> Comparative Study.
83. Nelskyla A, Parr MJ, Skrifvars MB. Prevalence and factors correlating with hyperoxia exposure following cardiac arrest—an observational single centre study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:35, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/1757-7241-21-35>.
84. Storm C, Leithner C, Krannich A, et al. Regional cerebral oxygen saturation after cardiac arrest in 60 patients—a prospective outcome study. *Resuscitation* 2014;85:1037-41, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.04.021>.
85. Jakkula P, Hastbacka J, Reinikainen M, et al. Near-infrared spectroscopy after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2019;23:171, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2428-3>.
86. Spindelboeck W, Gemes G, Strasser C, et al. Arterial blood gases during and their dynamic changes after cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical study. *Resuscitation* 2016;106:24-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.013>.
87. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2009;35:1850-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-009-1569-2>.
88. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med* 2010;38:1348-59, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b> [Research Support, Non-U.S. Gov't.Review] [in English].
89. Pynnonen L, Falkenbach P, Kamarainen A, Lonrot K, Yli-Hankala A, Tenhunen J. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest – cerebral perfusion and metabolism during upper and lower threshold normocapnia. *Resuscitation* 2011;82:1174-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.04.022>.
90. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2017;377:562-72, doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1608077>.
91. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1651-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.13730>.
92. Johnson NJ, Caldwell E, Carlbom DJ, et al. The acute respiratory distress syndrome after out-of-hospital cardiac arrest: Incidence, risk factors, and outcomes. *Resuscitation* 2019;135:37-44, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.009>.
93. Czerwinska-Jelonkiewicz K, Grand J, Tavazzi G, et al. Acute respiratory failure and inflammatory response after out-of-hospital cardiac arrest: results of the Post-Cardiac Arrest Syndrome (PCAS) pilot study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/2048872619895126> 2048872619895126.
94. Kim JS, Kim YJ, Kim M, et al. Impact of lung compliance



- on neurological outcome in patients with acute respiratory distress syndrome following out-of-hospital cardiac arrest. *J Clin Med* 2020, doi:http://dx.doi.org/10.3390/jcm9020527.
95. Gonzalvo R, Marti-Sistac O, Blanch L, Lopez-Aguilar J. Bench-tobedside review: brain-lung interaction in the critically ill—a pending issue revisited. *Crit Care* 2007;11:216, doi:http://dx.doi.org/10.1186/cc5930.
96. Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S, et al. Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: a phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial). *Resuscitation* 2016;104:83-90, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.03.023.
97. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, et al. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med* 2014;42:1463-70, doi:http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000228.
98. Hope-Kilgannon J, Hunter BR, Puskarich MA, et al. Partial pressure of arterial carbon dioxide after resuscitation from cardiac arrest and neurological outcome: a prospective multi-center protocol-directed cohort study. *Resuscitation* 2019;135:212-20, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.11.015.
99. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Trzeciak S. Association between postresuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Circulation* 2013;127:2107-13, doi: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.68.
100. Wang HE, Prince DK, Drennan IR, et al. Post-resuscitation arterial oxygen and carbon dioxide and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;120:113-8, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.08.244.
101. von Auenmueller KI, Christ M, Sasko BM, Trappe HJ. The value of arterial blood gas parameters for prediction of mortality in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Emerg Trauma Shock* 2017;10:134-9, doi:http://dx.doi.org/10.4103/JETS.JETS_146_16.
102. Ebner F, Harmon MBA, Aneman A, et al. Carbon dioxide dynamics in relation to neurological outcome in resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients: an exploratory Target Temperature Management Trial substudy. *Crit Care* 2018;22:196, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2119-5.
103. McGuigan PJ, Shankar-Hari M, Harrison DA, Laffey JG, McAuley DF. The interaction between arterial oxygenation and carbon dioxide and hospital mortality following out of hospital cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* 2020;24:336, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03039-6.
104. Falkenbach P, Kamarainen A, Makela A, et al. Incidence of iatrogenic dyscarbia during mild therapeutic hypothermia after successful resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:990-3, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.04.044.
105. Eastwood GM, Nielsen N, Nichol AD, Skrifvars MB, French C, Bellomo R. Reported practice of temperature adjustment (alpha-stat v pH-stat) for arterial blood gases measurement among investigators from two major cardiac arrest trials. *Crit Care Resusc* 2019;21:69-71.
106. Hoedemaekers C, van der Hoeven JG. Is alpha-stat or pH-stat the best strategy during hypothermia after cardiac arrest? *Crit Care Med* 2014;42:1950-1, doi:http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000377.
107. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000420, doi:http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420.
108. Beitler JR, Ghafouri TB, Jinadasa SP, et al. Favorable neurocognitive outcome with low tidal volume ventilation after cardiac arrest. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1198206, doi:http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201609-1771OC.
109. Geri G, Passouant O, Dumas F, et al. Etiological diagnoses of out-of-hospital cardiac arrest survivors admitted to the intensive care unit: insights from a French registry. *Resuscitation* 2017;117:66-72, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.006.
110. Vahatalo JH, Huikuri HV, Holmstrom LTA, et al. Association of silent myocardial infarction and sudden cardiac death. *JAMA Cardiol*



- 2019;4:796-802, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2210>.
111. Patterson T, Perkins GD, Hassan Y, et al. Temporal trends in identification management, and clinical outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the myocardial ischaemia national audit project database. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e005346, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005346>.
112. Nikolaou NI, Welsford M, Beygui F, et al. Part 5: Acute coronary syndromes: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e121-46, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.043>.
113. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77, doi:<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
114. Elfwen L, Lagedal R, James S, et al. Coronary angiography in out-of hospital cardiac arrest without ST elevation on ECG-Short- and longterm survival. *Am Heart J* 2018;200:90-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.009>.
115. Dumas F, Bougouin W, Geri G, et al. Emergency percutaneous coronary intervention in post-cardiac arrest patients without STsegment elevation pattern: insights from the PROCAT II Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1011-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2016.02.001>.
116. Kern KB, Radsel P, Jentzer JC, et al. Randomized pilot clinical trial of early coronary angiography versus no early coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation: the PEARL study. *Circulation* 2020;142:2002-12, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049569>.
117. Bougouin W, Dumas F, Karam N, et al. Should we perform an immediate coronary angiogram in all patients aftercardiacarrest? Insights from a large french registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:249-56, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2017.09.011>.
118. Oksanen T, Skrifvars M, Wilkman E, Tierala I, Pettila V, Varpula T. Postresuscitation hemodynamics during therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest with ventricular fibrillation: a retrospective study. *Resuscitation* 2014;85:1018-24, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.04.026>.
119. Uray T, Lamade A, Elmer J, et al. Phenotyping cardiac arrest: bench and bedside characterization of brain and heart injury based on etiology. *Crit Care Med* 2018;46:e50815, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003070>.
120. Anderson RJ, Jinadasa SP, Hsu L, et al. Shock subtypes by left ventricular ejection fraction following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2018;22:162, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2078-x>.
121. Grand J, Kjaergaard J, Bro-Jeppesen J, et al. Cardiac output, heart rate and stroke volume during targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: association with mortality and cause of death. *Resuscitation* 2019;142:136-43, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.024>.
122. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, et al. Part 4: Advanced life support: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e71-e120, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.042>.
123. Trzeciak S, Jones AE, Kilgannon JH, et al. Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009;37:2895903. quiz 2904. [in English] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19866506.
124. Kilgannon JH, Roberts BW, Stauss M, et al. Use of a standardized order set for achieving target temperature in the implementation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a feasibility study. *Acad Emerg Med* 2008;15:499-505, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.0010.2.x> ACEM102 [in English].
125. Gaieski DF, Band RA, Abella BS, et al. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with



- therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:418-24, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.12.015> S0300-9572(09)00009-4 [in English].
126. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after outof-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29-39, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.08.016> S0300-9572(06)00550-8 [pii] [in English]
127. Mullner M, Sterz F, Binder M, et al. Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke* 1996;27:59-62.
128. Walters EL, Morawski K, Dorotta I, et al. Implementation of a postcardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Shock* 2011;35:360-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e318204c106>.
129. Kilgannon JH, Roberts BW, Jones AE, et al. Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2014;42:208391, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000406>.
130. Beylin ME, Perman SM, Abella BS, et al. Higher mean arterial pressure with or without vasoactive agents is associated with increased survival and better neurological outcomes in comatose survivors of cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2013;39:1981-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-3075-9>.
131. Ameloot K, De Deyne C, Eertmans W, et al. Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect post-cardiac arrest trial. *Eur Heart J* 2019;40:180414, doi:<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz120>.
132. Jakkula P, Pettila V, Skrifvars MB, et al. Targeting low-normal or highnormal mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Med* 2018;44:2091-101, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5446-8>.
133. Ameloot K, Genbrugge C, Meex I, et al. An observational nearinfrared spectroscopy study on cerebral autoregulation in postcardiac arrest patients: time to drop 'one-size-fits-all' hemodynamic targets? *Resuscitation* 2015;90:121-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.03.001>.
134. Ameloot K, Meex I, Genbrugge C, et al. Hemodynamic targets during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 2015;91:56-62, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.03.016>.
135. Annoni F, Dell'Anna AM, Franchi F, et al. The impact of diastolic blood pressure values on the neurological outcome of cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2018;130:167-73, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.017>.
136. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C Versus 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial*. *Crit Care Med* 2015;43:318-27, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000691>.
137. Chiu YK, Lui CT, Tsui KL. Impact of hypotension after return of spontaneous circulation on survival in patients of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2018;36:79-83, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.019>.
138. Huang CH, Tsai MS, Ong HN, et al. Association of hemodynamic variables with in-hospital mortality and favorable neurological outcomes in post-cardiac arrest care with targeted temperature management. *Resuscitation* 2017;120:146-52, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.07.009>.
139. Laurikkala J, Wilkman E, Pettila V, et al. Mean arterial pressure and vasopressor load after out-of-hospital cardiac arrest: Associations with one-year neurologic outcome. *Resuscitation* 2016;105:116-22, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.05.026>.
140. Janiczek JA, Winger DG, Coppler P, et al. Hemodynamic resuscitation characteristics associated with improved survival and shock resolution after cardiac arrest. *Shock* 2016;45:613-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000554>.



141. Russo JJ, Di Santo P, Simard T, et al. Optimal mean arterial pressure in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: an analysis of area below blood pressure thresholds. *Resuscitation* 2018;128:175-80, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.04.028.
142. Young MN, Hollenbeck RD, Pollock JS, et al. Higher achieved mean arterial pressure during therapeutic hypothermia is not associated with neurologically intact survival following cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;88:158-64, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.12.008.
143. Scheinberg P, Jayne HW. Factors influencing cerebral blood flow and metabolism; a review. *Circulation* 1952;5:22534, doi:http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.5.2.225.
144. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:12, doi:http://dx.doi.org/10.1186/1757-7241-20-12.
145. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2020;32:128-32. <http://www.strokeaha.org/cgi/content/full/32/1/128>.
146. Sekhon MS, Griesdale DE. Individualized perfusion targets in hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest. *Crit Care* 2017;21:259, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1832-9.
147. Sekhon MS, Gooderham P, Menon DK, et al. The burden of brain hypoxia and optimal mean arterial pressure in patients with hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2019;47:960-9, doi:http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003745.
148. Hoiland RL, Robba C, Menon DK, Sekhon MS. Differential pathophysiologic phenotypes of hypoxic ischemic brain injury: considerations for post-cardiac arrest trials. *Intensive Care Med* 2020;46:1969-71, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06200-5.
149. van den Brule JM, Vinke E, van Loon LM, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW. Middle cerebral artery flow, the critical closing pressure, and the optimal mean arterial pressure in comatose cardiac arrest survivors- an observational study. *Resuscitation* 2017;110:85-9, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.10.022.
150. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 1997;28:1569-73.
151. Lemiale V, Huet O, Vigue B, et al. Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 2008;76:17-24, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2007.06.028 [Research Support, Non-U.S. Gov't] [in English].
152. Rafi S, Tadie JM, Gacouin A, et al. Doppler sonography of cerebral blood flow for early prognostication after out-of-hospital cardiac arrest: DOTAC study. *Resuscitation* 2019;141:188-94, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.05.024.
153. Torgersen C, Meichtry J, Schmittinger CA, et al. Haemodynamic variables and functional outcome in hypothermic patients following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:798-804, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.10.012.
154. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;199:43-52, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.0208.x.
155. Staer-Jensen H, Sunde K, Olasveengen TM, et al. Bradycardia during therapeutic hypothermia is associated with good neurologic outcome in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2014;42:2401-8, doi:http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000515.
156. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J, et al. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest - a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation* 2015;89:36-42, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.12.031.
157. Oksanen T, Tiainen M, Vaahersalo J, et al. Lower heart rate is associated with good one-year outcome in post-resuscitation patients. *Resuscitation* 2018;128:112-8, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.05.001.
158. Adler C, Reuter H, Seck C, Hellmich M,



- Zobel C. Fluid therapy and acute kidney injury in cardiogenic shock after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:194-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.06.013>.
159. Gamper G, Havel C, Arrich J, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD003709, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003709.pub4>.
160. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:173-82, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.051>.
161. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, et al. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction: treatment with dobutamine. *Circulation* 1997;95:2610-3.
162. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA. Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 2004;61:199-207. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15135197.
163. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:270-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.7832>.
164. Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M, et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2009;169:15-24, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.509> 169/1/15 [pii] [in English].
165. Tsai MS, Chuang PY, Huang CH, et al. Postarrest steroid use may improve outcomes of cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2019;47:167-75, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003468>.
166. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, et al. Corticosteroid therapy in refractory shock following cardiac arrest: a randomized, double-blind, placebo-controlled, trial. *Crit Care* 2016;20:82, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1257-x>.
167. Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2010;81:e93-e174, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.027>.
168. Skrifvars MB, Pettila V, Rosenberg PH, Castren M. A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2003;59:319-28.
169. Manzo-Silberman S, Fichet J, Mathonnet A, et al. Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation* 2013;84:609-15, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.10.001>.
170. O'Neill BP, Cohen MG, Basir MB, et al. Outcomes among patients transferred for revascularization with impella for acute myocardial infarction with cardiogenic shock from the cVAD Registry. *Am J Cardiol* 2019;123:1214-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.029>.
171. Ostefeld S, Lindholm MG, Kjaergaard J, et al. Prognostic implication of out-of-hospital cardiac arrest in patients with cardiogenic shock and acute myocardial infarction. *Resuscitation* 2015;87:57-62, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.11.010>.
172. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2019;367:1287-96, doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208410>[Multicenter Study.Randomized Controlled Trial.Research Support,Non-U.S. Gov't] [in English].
173. Ahmad Y, Sen S, Shun-Shin MJ, et al. Intra-aortic balloon pump therapy for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:931-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0569>.
174. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*



- 2017;69:278-87, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.022>.
175. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867, doi:<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
176. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2019;4:644-57, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1391>.
177. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart* 2018;104:230-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311430>.
178. Lybeck A, Friberg H, Aneman A, et al. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. *Resuscitation* 2017;114:146-51, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.017>.
179. Seder DB, Sunde K, Rubertsson S, et al. Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. *Crit Care Med* 2015;43:965-72, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000880>.
180. Gupta HV, Caviness JN. Post-hypoxic Myoclonus: Current concepts neurophysiology, and treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016;6:409, doi:<http://dx.doi.org/10.7916/D89C6XM4>.
181. Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, et al. Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2016;80:175-84, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/ana.24697>.
182. Lucas JM, Cocchi MN, Saliccioli J, et al. Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation* 2012;83:265-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.09.017>.
183. Bouwes A, van Poppelen D, Koelman JH, et al. Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol* 2012;12:63, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-12-63>.
184. Aicua Rapun I, Novy J, Solari D, Oddo M, Rossetti AO. Early LanceAdams syndrome after cardiac arrest: prevalence, time to return to awareness, and outcome in a large cohort. *Resuscitation* 2017;115:169-72, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.03.020>.
185. Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963;86:111-36. [in English] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13928398.
186. Backman S, Westhall E, Dragancea I, et al. Electroencephalographic characteristics of status epilepticus after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 2017;128:6818, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.002>.
187. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol* 2021;38:1-29, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0000000000000806>.
188. Koutroumanidis M, Sakellariou D. Low frequency nonevolving generalized periodic epileptiform discharges and the borderland of hypoxic nonconvulsive status epilepticus in comatose patients after cardiac arrest. *Epilepsy Behav* 2015;49:255-62, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.060>.
189. Thomke F, Weilemann SL. Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology* 2010;74:1392-4, doi:<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dad5b9>.
190. Solanki P, Coppler PJ, Kvaloy JT, et al. Association of antiepileptic drugs with resolution of epileptiform activity after cardiac arrest. *Resuscitation* 2019;142:82-90, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.007>.



191. Dijk JM, Tijssen MA. Management of patients with myoclonus: available therapies and the need for an evidence-based approach. *Lancet Neurol* 2010;9:1028-36, doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70193-9.
192. Zaccara G, Giorgi FS, Amantini A, et al. Why we prefer levetiracetam over phenytoin for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2018;137:618-22, doi:http://dx.doi.org/10.1111/ane.12928.
193. Brain Resuscitation Clinical Trial I. Study Group. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 1986;314:397-403, doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198602133140701 [in English].
194. Longstreth Jr. WT, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Walsh TR, Copass MK, Cobb LA. Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology* 2002;59:506-14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12196641.
195. Ruijter BJ, van Putten MJ, Horn J, et al. Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:433, doi:http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-433.
196. Beretta S, Coppo A, Bianchi E, et al. Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. *Neurology* 2018;91:e2153-62, doi:http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006615.
197. Dragancea I, Backman S, Westhall E, Rundgren M, Friberg H, Cronberg T. Outcome following postanoxic status epilepticus in patients with targeted temperature management after cardiac arrest. *Epilepsy Behav* 2015;49:173-7, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.043.
198. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, Beishuizen A, van Putten MJ. Unstandardized treatment of electroencephalographic status epilepticus does not improve outcome of comatose patients after cardiac arrest. *Front Neurol* 2014;5:39, doi:http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2014.00039.
199. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009;72:744-9, doi:http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000343006.60851.62 72/8/744 [pii] [in English].
200. Crepeau AZ, Fugate JE, Mandrekar J, et al. Value analysis of continuous EEG in patients during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:785-9, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.01.019.
201. Sondag L, Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, et al. Early EEG for outcome prediction of postanoxic coma: prospective cohort study with cost-minimization analysis. *Crit Care* 2017;21:111, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1693-2.
202. Dragancea I, Horn J, Kuiper M, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33 degrees C versus 36 degrees C: results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation* 2015;93:164-70, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.04.013.
203. Barbella G, Lee JW, Alvarez V, et al. Prediction of regaining consciousness despite an early epileptiform EEG after cardiac arrest. *Neurology* 2020;94:e1675-83, doi:http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009283.
204. Rey A, Rossetti AO, Miroz JP, Eckert P, Oddo M. Late awakening in survivors of postanoxic coma: early neurophysiologic predictors and association with ICU and long-term neurologic recovery. *Crit Care Med* 2019;47:85-92, doi:http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003470.
205. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, et al. Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation and the american heart association emergency cardiovascular care committee and the council on cardiopulmonary, critical care perioperative and resuscitation. *Resuscitation* 2016;98:97104, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.09.396.
206. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, et al. Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison



- committee on resuscitation and the american heart association emergency cardiovascular care committee and the council on cardiopulmonary, critical care perioperative and resuscitation. *Circulation* 2015;132:2448-56, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000313.
207. Callaway CW, Soar J, Aibiki M, et al. Part 4: Advanced life support: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2015;132:S84-S145, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000273.
208. Obermeyer Z, Samra JK, Mullainathan S. Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records. *BMJ* 2017;359:j5468, doi:http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j5468.
209. Coppler PJ, Marill KA, Okonkwo DO, et al. Concordance of brain and core temperature in comatose patients after cardiac arrest. *Therap Hypothermia Temp Manag* 2016;6:194-7, doi:http://dx.doi.org/10.1089/ther.2016.0010.
210. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161:2007-12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?md=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11525703.
211. Makker P, Kanei Y, Misra D. Clinical effect of rebound hyperthermia after cooling postcardiac arrest: a meta-analysis. *Therap Hypothermia Temp Manag* 2017;7:206-9, doi:http://dx.doi.org/10.1089/ther.2017.0009.
212. Picetti E, Antonini MV, Bartolini Y, et al. Delayed fever and neurological outcome after cardiac arrest: a retrospective clinical study. *Neurocrit Care* 2016;24:163-71, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s12028-016-0251-0.
213. Olai H, Thorneus G, Watson H, et al. Meta-analysis of targeted temperature management in animal models of cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2020;8:3, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s40635-019-0291-9.
214. Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol* 2014;41:16175, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.005.
215. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1895-9 discussion 1919-21.S0003497599004415 [pii] [in English].
216. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006;3:154-69, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.nurx.2006.01.007.
217. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. The inflammatory response after out-of-hospital cardiac arrest is not modified by targeted temperature management at 33 degrees C or 36 degrees C. *Resuscitation* 2014;85:1480-7, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.007.
218. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56, doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012689.
219. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11856794.
220. Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE, 3rd, Coute RA, McNally BF. Comparative effectiveness of herapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: insight from a large data registry. *Therap Hypothermia Temp Manag* 2014;4:2131, doi:http://dx.doi.org/10.1089/ther.2013.0018.
221. Marion DW, Leonov Y, Ginsberg M, et al. Resuscitative hypothermia. *Crit Care Med* 2020;24:S819. . 8608 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/709>.
222. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 2010;122:73742, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906859.
223. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of



- prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:45-52, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.282173>.
224. Bernard SA, Smith K, Finn J, et al. Induction of therapeutic hypothermia during out-of-hospital cardiac arrest using a rapid infusion of cold saline: the RINSE trial (rapid infusion of cold normal saline). *Circulation* 2016;134:797805, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021989>.
225. Castren M, Nordberg P, Svensson L, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010;122:72936, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931691>.
226. Nordberg P, Taccone FS, Truhlar A, et al. Effect of trans-nasal evaporative intra-arrest cooling on functional neurologic outcome in out-of-hospital cardiac arrest: the PRINCESS randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1677-85, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.4149>.
227. Awad A, Taccone FS, Jonsson M, et al. Time to intra-arrest therapeutic hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients and its association with neurologic outcome: a propensity matched subanalysis of the PRINCESS trial. *Intensive Care Med* 2020;46:1361-70, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06024-3>.
228. Cronberg T, Lilja G, Horn J, et al. Neurologic function and healthrelated quality of life in patients following targeted temperature management at 33 degrees C vs 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015;72:634-41, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0169>.
229. Lilja G, Nielsen N, Friberg H, et al. Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33 degrees C Versus 36 degrees C. *Circulation* 2015;131:1340-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014414>.
230. Stammet P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 degrees C and 36 degrees C. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2104-14, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.538>.
231. Moseby-Knappe M, Mattsson N, Nielsen N, et al. Serum neurofilament light chain for prognosis of outcome after cardiac arrest. *JAMA Neurol* 2019;76:64-71, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3223>.
232. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, et al. The association of targeted temperature management at 33 and 36 degrees C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1210-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3375-8>.
233. Lopez-de-Sa E, Juarez M, Armada E, et al. A multicentre randomized pilot trial on the effectiveness of different levels of cooling in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the FROST-I trial. *Intensive Care Med* 2018;44:1807-15, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5256-z>.
234. Deye N, Vincent F, Michel P, et al. Changes in cardiac arrest patients' temperature management after the 2013 "TTM" trial: results from an international survey. *Ann Intensive Care* 2016;6:4, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0104-6>.
235. Storm C, Nee J, Sunde K, et al. A survey on general and temperature management of post cardiac arrest patients in large teaching and university hospitals in 14 European countries-The SPAME trial results. *Resuscitation* 2017;116:84-90, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.03.038>.
236. Bray JE, Stub D, Bloom JE, et al. Changing target temperature from 33 degrees C to 36 degrees C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: a before and after study. *Resuscitation* 2017;113:39-43, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.016>.
237. Casamento A, Minson A, Radford S, et al. A comparison of therapeutic hypothermia and strict therapeutic normothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;106:83-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.03.038>.



- org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.019.
238. Bradley SM, Liu W, McNally B, et al. Temporal trends in the use of therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA Netw Open* 2018;1:e184511, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4511>.
239. Salter R, Bailey M, Bellomo R, et al. Changes in temperature management of cardiac arrest patients following publication of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 2018;46:1722-30, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003339>.
240. Nielsen N, Friberg H. Temperature management after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:202-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/mcc.000000000000203> [in English].
241. Yokoyama H, Nagao K, Hase M, et al. Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. *Circ J* 2011;75:1063-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471669>.
242. Lee BK, Lee SJ, Jeung KW, Lee HY, Heo T, Min YI. Outcome and adverse events with 72-hour cooling at 32 degrees C as compared to 24-hour cooling at 33 degrees C in comatose asphyxial arrest survivors. *Am J Emerg Med* 2014;32:297-301, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2013.11.046>.
243. Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, et al. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:341-50, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.8978>.
244. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, et al. Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study. *Circulation* 2004;110:3011-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000146894.45533.C2> [pii][in English].
245. Grafton ST, Longstreth Jr. WT. Steroids after cardiac arrest: a retrospective study with concurrent, nonrandomized controls. *Neurology* 1988;38:1315-6 [in English].
246. Gueugniaud PY, Gaussorgues P, Garcia-Darenes F, et al. Early effects of nimodipine on intracranial and cerebral perfusion pressures in cerebral anoxia after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 1990;20:203-12 [in English].
247. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sarna S, Kajaste S. Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1990;264:3171-7.
248. Cariou A, Deye N, Vivien B, et al. Early high-dose erythropoietin therapy after out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:40-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.040>.
249. Argaud L, Cour M, Dubien PY, et al. Effect of cyclosporine in nonshockable out-of-hospital cardiac arrest: the CYRUS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:557-65, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1701>.
250. Wiberg S, Hassager C, Schmidt H, et al. Neuroprotective effects of the glucagon-like peptide-1 analog exenatide after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 2016;134:211524, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024088>.
251. Thoresen M, Hobbs CE, Wood T, Chakkarapani E, Dingley J. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:707-14, doi:<http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2008.163>.
252. Arola OJ, Laitio RM, Roine RO, et al. Feasibility and cardiac safety of inhaled xenon in combination with therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2013;41:2116-24, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a4337>.
253. Arola O, Saraste A, Laitio R, et al. Inhaled xenon attenuates myocardial damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the xe-hypotheca trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2652-60, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1088>.
254. Laitio R, Hynninen M, Arola O, et al. Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1120-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.1933>.
255. Knapp J, Bergmann G, Bruckner T, Russ N,



- Bottiger BW, Popp E. Pre- and postconditioning effect of Sevoflurane on myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation in rats. *Resuscitation* 2013;84:1450-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.04.012>.
256. Soukup J, Selle A, Wienke A, Steighardt J, Wagner NM, Kellner P. Efficiency and safety of inhalative sedation with sevoflurane in comparison to an intravenous sedation concept with propofol in intensive care patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:135, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-13-135>.
257. Krannich A, Leithner C, Engels M, et al. Isoflurane sedation on the ICU in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: an observational propensity-matched study. *Crit Care Med* 2017;45:e384-90, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002185>.
258. Hellstrom J, Owall A, Martling CR, Sackey PV. Inhaled isoflurane sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a case series. *Crit Care Med* 2014;42:e161-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a643d7>.
259. Vrselja Z, Daniele SG, Silbereis J, et al. Restoration of brain circulation and cellular functions hours post-mortem. *Nature* 2019;568:336-43, doi:<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1099-1>.
260. Taunyane IC, Benk C, Beyersdorf F, et al. Preserved brain morphology after controlled automated reperfusion of the whole body following normothermic circulatory arrest time of up to 20 minutes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:1025-34, doi:<http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezw186>.
261. Trummer G, Benk C, Beyersdorf F. Controlled automated reperfusion of the whole body after cardiac arrest. *J Thorac Dis* 2019;11:S1464-70, doi:<http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.04.05>.
262. Trummer G, Supady A, Beyersdorf F, et al. Controlled automated reperfusion of the whole body after 120 minutes of Cardiopulmonary resuscitation: first clinical report. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017;25:66, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13049-017-0412-y>.
263. Couper K, Laloo R, Field R, Perkins GD, Thomas M, Yeung J. Prophylactic antibiotic use following cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2019;141:166-73, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.04.047>.
264. Bjelland TW, Dale O, Kaisen K, et al. Propofol and remifentanyl versus midazolam and fentanyl for sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a randomised trial. *Intensive Care Med* 2012;38:959-67, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2540-1> [Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't] [in English].
265. Paul M, Bougouin W, Dumas F, et al. Comparison of two sedation regimens during targeted temperature management after cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;128:204-10, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.03.025>.
266. Lascarrou JB, Le Gouge A, Dimet J, et al. Neuromuscular blockade during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: observational study of neurological and infectious outcomes. *Resuscitation* 2014;85:1257-62, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.05.017>.
267. May TL, Riker RR, Fraser GL, Variation in Sedation, et al. Neuromuscular blockade regimens on outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2018;46:e975-80, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003301>.
268. Lee BK, Cho IS, Oh JS, et al. Continuous neuromuscular blockade infusion for out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: a multicenter randomized controlled trial. *PLOS ONE* 2018;13:e0209327, doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209327>.
269. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013;17:R43, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/cc12557>.
270. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1048-54, doi:<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201102-0331OC> [Research Support, Non-U.S. Gov't] [in English].



271. Francois B, Cariou A, Clere-Jehl R, et al. Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2019;381:1831-42, doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812379.
272. Williams ML, Nolan JP. Is enteral feeding tolerated during therapeutic hypothermia? *Resuscitation* 2014;85:1469-72, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.018.
273. Krag M, Marker S, Perner A, et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018;379:2199-208, doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714919.
274. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. *N Engl J Med* 2018;378:2506-16, doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1605507.
275. Wang Y, Ge L, Ye Z, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2020;46:1987-2000, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06209-w.
276. Gianforcaro A, Kurz M, Guyette FX, et al. Association of antiplatelet therapy with patient outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;121:98-103, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.10.007.
277. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018;2:3198-225, doi:http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954.
278. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W, Force EVGT. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:142-6, doi: http://dx.doi.org/10.1097/EJA0000000000000707.
279. Llau JV, Kamphuisen P, Albaladejo P, Force EVGT. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: chronic treatments with antiplatelet agents. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:139-41, doi:http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000716.
280. Van Poucke S, Stevens K, Marcus AE, Lance M. Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis. *Thromb J* 2014;12:31, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s12959-014-0031-z.
281. Andremont O, du Cheyron D, Terzi N, et al. Endovascular cooling versus standard femoral catheters and intravascular complications: a propensity-matched cohort study. *Resuscitation* 2018;124:1-6, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.12.014.
282. American Diabetes A. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S173-81, doi:http://dx.doi.org/10.2337/dc19-S015.
283. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 2007;33:2093-100, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0876-8 [in English].
284. Investigators N-SS, Finfer S, Liu B, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-18, doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1204942.
285. Oddo M, Poole D, Helbok R, et al. Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Med* 2018;44:449-63, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5086-z.
286. Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway CW, et al. The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:1661-71, doi: http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4549-3.
287. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1816-31, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3470-x.
288. A randomized clinical study of cardiopulmonary-cerebral resuscitation: design, methods, and patient characteristics. Brain resuscitation clinical trial I study group. *Am J Emerg Med* 2020;4:72-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?>



- cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2868736.
289. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 2020;2:200-15 [in English]<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13432835>.
290. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni VM, et al. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in adults: an advisory statement from the international liaison committee on resuscitation. *Resuscitation* 2018;127:147-63, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.03.022>.
291. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 2007;38:1091-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6>.
292. Raina KD, Callaway C, Rittenberger JC, Holm MB. Neurological and functional status following cardiac arrest: method and tool utility. *Resuscitation* 2008;79:249-56, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.06.005> S0300-9572(08)00514-5 [pii] [in English].
293. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale. *Stroke* 2007;38:e144, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.490110>.
294. Sandroni C, Nolan JP. Neuroprognostication after cardiac arrest in Europe: new timings and standards. *Resuscitation* 2015;90:A4-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.02.020>.
295. Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL, et al. Standards for studies of neurological prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e517-42, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000702>.
296. Steinberg A, Callaway CW, Arnold RM, et al. Prognostication after cardiac arrest: results of an international, multi-professional survey. *Resuscitation* 2019;138:190-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.03.016>.
297. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 2014;85:1779-89, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.011>.
298. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1324-38, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.06.020>.
299. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: Patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1310-23, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.05.013>.
300. Scarpino M, Carrai R, Lolli F, et al. Neurophysiology for predicting good and poor neurological outcome at 12 and 72 h after cardiac arrest: the ProNeCA multicentre prospective study. *Resuscitation* 2019;147:95-103, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.11.014>.
301. Scarpino M, Lanzo G, Lolli F, et al. Neurophysiological and neuroradiological multimodal approach for early poor outcome prediction after cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;129:114-20, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.04.016>.
302. Zhou SE, Maciel CB, Ormseth CH, Beekman R, Gilmore EJ, Greer DM. Distinct predictive values of current neuroprognostic guidelines in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2019;139:343-50, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.03.035>.
303. Dragancea I, Wise MP, Al-Subaie N, et al. Protocol-driven neurological prognostication and withdrawal of life-sustaining therapy after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation* 2017;117:50-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.05.014>.
304. Sandroni C, Dell'anna AM, Tujjar O, Geri G, Cariou A, Taccone FS. Acute kidney injury after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Minerva Anesthesiol* 2021;82:989-99. <https://>



- www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957119.
305. Paul M, Bougouin W, Geri G, et al. Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intensive Care Med* 2016;42:1128-36, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4349-9>.
306. Nobile L, Taccone FS, Szakmany T, et al. The impact of extracerebral organ failure on outcome of patients after cardiac arrest: an observational study from the ICON database. *Crit Care* 2016;20:368, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1528-6>.
307. Taccone FS, Horn J, Storm C, et al. Death after awakening from postanoxic coma: the "Best CPC" project. *Crit Care* 2019;23:107, doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2405-x>.
308. Olson DM, Stutzman S, Saju C, Wilson M, Zhao W, Aiyagari V. Interrater reliability of pupillary assessments. *Neurocrit Care* 2016;24:251-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12028-015-0182-1>.
309. Solari D, Rossetti AO, Carteron L, et al. Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry. *Ann Neurol* 2017;81:804-10, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/ana.24943>.
310. Oddo M, Sandroni C, Citerio G, et al. Quantitative versus standard pupillary light reflex for early prognostication in comatose cardiac arrest patients: an international prospective multicenter doubleblinded study. *Intensive Care Med* 2018;44:2102-11, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5448-6>.
311. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 2005;58:585-93.
312. Maciel CB, Barden MM, Youn TS, Dhakar MB, Greer DM. Neuroprognostication practices in postcardiac arrest patients: an international survey of critical care providers. *Crit Care Med* 2017;48:e107-14, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.00000000000004107>.
313. Moseby-Knappe M, Westhall E, Backman S, et al. Performance of a guideline-recommended algorithm for prognostication of poor neurological outcome after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2020;46:1852-62, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06080-9>.
314. van Zijl JC, Beudel M, vd Hoeven HJ, Lange F, Tijssen MA, Elting JW. Electroencephalographic findings in posthypoxic myoclonus. *J Intensive Care Med* 2019;31:270-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/0885066615571533>.
315. Kongpolprom N, Cholkraisuwat J. Neurological prognostications for the therapeutic hypothermia among comatose survivors of cardiac arrest. *Indian J Crit Care Med* 2018;22:509-18, doi:http://dx.doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_500_17.
316. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 2009;64:908-11, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.9.x.ANA5939> [pii] [in English].
317. Ruknudeen MI, Ramadoss R, Rajajee V, Grzeskowiak LE, Rajagopalan RE. Early clinical prediction of neurological outcome following out of hospital cardiac arrest managed with therapeutic hypothermia. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:304-10, doi:<http://dx.doi.org/10.4103/0972-5229.158256>.
318. Friberg H, Cronberg T, Dunser MW, Duranteau J, Horn J, Oddo M. Survey on current practices for neurological prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;90:158-62, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.01.018>.
319. Westhall E, Rosen I, Rundgren M, et al. Time to epileptiform activity and EEG background recovery are independent predictors after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 2018;129:1660-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2018.05.016>.
320. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJ. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2012;40:2867-75, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825b94f0>.
321. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosen I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med* 2010;38:183844, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eaa1e7>.
322. Oh SH, Park KN, Shon YM, et al. Continuous amplitude-integrated electroencephalographic monitoring is a useful prognostic tool for hypothermia-



- treated cardiac arrest patients. *Circulation* 2015;132:1094-103, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015754>.
323. Jorgensen EO, Holm S. The natural course of neurological recovery following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1998;36:111-22.
324. Drohan CM, Cardi AI, Rittenberger JC, et al. Effect of sedation on quantitative electroencephalography after cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;124:132-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.068>.
325. Ruijter BJ, van Putten M, van den Bergh WM, Tromp SC, Hofmeijer J. Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 2019;130:1263-70, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.09.017>.
326. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar AF, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 2016;86:1482-90, doi:<http://dx.doi.org/10.1212/WNL>.
327. Backman S, Cronberg T, Friberg H, et al. Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the Target Temperature Management trial. *Resuscitation* 2018;131:24-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.024>.
328. Benarous L, Gavaret M, Soda Diop M, et al. Sources of interrater variability and prognostic value of standardized EEG features in post-anoxic coma after resuscitated cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Pract* 2019;4:20-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cnp.2018.12.001>.
329. Caporro M, Rossetti AO, Seiler A, et al. Electromyographic reactivity measured with scalp-EEG contributes to prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation* 2019;138:14652, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.03.014>.
330. Lamartine Monteiro M, Taccone FS, Depondt C, et al. The prognostic value of 48-h continuous EEG during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2016;24:153-62, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12028-015-0215-9>.
331. Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Tromp SC, et al. Early electroencephalography for outcome prediction of postanoxic coma: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2019;86:203-14, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/ana.25518>.
332. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 2020;33:159-74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843571>.
333. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJ. Bursts suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol* 2014;125:947-54, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.017>.
334. Amorim E, Rittenberger JC, Zheng JJ, et al. Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxicischemic brain injury. *Resuscitation* 2016;109:121-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.08.012>.
335. Leao RN, Avila P, Cavaco R, Germano N, Bento L. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: outcome predictors. *Rev Bras Ter Intensiva* 2019;27:322-32, doi:<http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150056>.
336. Duez CHV, Johnsen B, Ebbesen MQ, et al. Post resuscitation prognostication by EEG in 24 vs 48 h of targeted temperature management. *Resuscitation* 2019;135:145-52, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.10.035>.
337. Noirhomme Q, Lehembre R, Lugo ZD, et al. Automated analysis of background EEG and reactivity during therapeutic hypothermia in comatose patients after cardiac arrest. *Clin EEG Neurosci* 2014;45:6-13, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1550059413509616>.
338. Rossetti AO, Tovar Quiroga DF, Juan E, et al. Electroencephalography predicts poor and good outcomes after cardiac arrest: a two-center study. *Crit Care Med* 2017;45:e674-82, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002337>.
339. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Horn J. Electroencephalographic reactivity testing in unconscious patients: a systematic review of methods and definitions. *Eur J Neurol* 2017;24:245-54, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/ene.13219>.
340. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Hofmeijer J, et al. Electroencephalographic reactivity as predictor of neurological outcome in postanoxic coma: a multicenter prospective cohort study. *Ann Neurol* 2019;86:17-27, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/ana.25507>.



341. Alvarez V, Reinsberger C, Scirica B, et al. Continuous electrodermal activity as a potential novel neurophysiological biomarker of prognosis after cardiac arrest—a pilot study. *Resuscitation* 2015;93:128-35, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.06.006>.
342. Grippo A, Carrai R, Scarpino M, et al. Neurophysiological prediction of neurological good and poor outcome in post-anoxic coma. *Acta Neurol Scand* 2017;135:641-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/ane.12659>.
343. Fatuzzo D, Beuchat I, Alvarez V, Novy J, Oddo M, Rossetti AO. Does continuous EEG influence prognosis in patients after cardiac arrest? *Resuscitation* 2018;132:29-32, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.08.023>.
344. Liu G, Su Y, Liu Y, et al. Predicting outcome in comatose patients: the role of EEG reactivity to quantifiable electrical stimuli. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:8273716, doi:<http://dx.doi.org/10.1155/2016/8273716>.
345. Sivaraju A, Gilmore EJ, Wira CR, et al. Prognostication of postcardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med* 2015;41:1264-72, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3834-x>.
346. Westhall E, Rosen I, Rossetti AO, et al. Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol* 2015;126:2397-404, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.017>.
347. Alvarez V, Oddo M, Rossetti AO. Stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges (SIRPIDs) in comatose survivors of cardiac arrest: characteristics and prognostic value. *Clin Neurophysiol* 2013;124:204-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.06.017>.
348. Sadaka F, Doerr D, Hindia J, Lee KP, Logan W. Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study. *J Intensive Care Med* 2015;30:292-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/0885066613517214>.
349. Ruijter BJ, van Putten MJ, Hofmeijer J. Generalized epileptiform discharges in postanoxic encephalopathy: quantitative characterization in relation to outcome. *Epilepsia* 2015;56:1845-54, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13202>.
350. De Santis P, Lamanna I, Mavroudakis N, et al. The potential role of auditory evoked potentials to assess prognosis in comatose survivors from cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;120:119-24, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.09.013>.
351. Amorim E, van der Stoel M, Nagaraj SB, Quantitative EEG, et al. reactivity and machine learning for prognostication in hypoxicischemic brain injury. *Clin Neurophysiol* 2019;130:190816, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2019.07.014>.
352. Ruijter BJ, Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten M. The prognostic value of discontinuous EEG patterns in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol* 2018;129:1534-43, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2018.04.745>.
353. Nagaraj SB, Tjepkema-Cloostermans MC, Ruijter BJ, Hofmeijer J, van Putten M. The revised Cerebral Recovery Index improves predictions of neurological outcome after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 2018;129:2557-66, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.004>.
354. Eertmans W, Genbrugge C, Haesevoets G, et al. Recorded time periods of bispectral index values equal to zero predict neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2017;21:221, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1806-y>.
355. Park JH, Oh JH, Choi SP, Wee JH. Neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest could be predicted with the help of bispectral index during early targeted temperature management. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2018;26:59, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13049-018-0529-7>.
356. Stammet P, Collignon O, Werer C, Sertznig C, Devaux Y. Bispectral index to predict neurological outcome early after cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1674-80, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.009>.
357. Horn J, Tjepkema-Cloostermans MC. Somatosensory evoked potentials in patients with hypoxic-ischemic brain injury. *Semin Neurol* 2017;37:60-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1594252>.



358. Choi SP, Park KN, Wee JH, et al. Can somatosensory and visual evoked potentials predict neurological outcome during targeted temperature management in post cardiac arrest patients? *Resuscitation* 2017;119:70-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.022>.
359. Dhakal LP, Sen A, Stanko CM, et al. Early absent pupillary light reflexes after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia. *Therap Hypothermia Temp Manag* 2016;6:116-21, doi:<http://dx.doi.org/10.1089/ther.2015.0035>.
360. Hofmeijer J, Beernink TM, Bosch FH, Beishuizen A, TjepkemaCloostermans MC, van Putten MJ. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology* 2015;85:137-43, doi:<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001742>.
361. Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, et al. Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2014;20:358-66, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9848-8>.
362. Kim SW, Oh JS, Park J, et al. Short-latency positive peak following N20 somatosensory evoked potential is superior to N20 in predicting neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2018;46:e545-51, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003083>.
363. Maciel CB, Morawo AO, Tsao CY, et al. SSEP in therapeutic hypothermia era. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:469-75, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0000000000000392>.
364. Maia B, Roque R, Amaral-Silva A, Lourenco S, Bento L, Alcantara J. Predicting outcome after cardiopulmonary arrest in therapeutic hypothermia patients: clinical, electrophysiological and imaging prognosticators. *Acta Med Port* 2021;26:93-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809738>.
365. Oddo M, Rossetti AO. Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2014;42:1340-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000211>.
366. Tsetsou S, Novy J, Pfeiffer C, Oddo M, Rossetti AO. Multimodal outcome prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management: analysis at 36 degrees C. *Neurocrit Care* 2018;28:104-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12028-017-0393-8>.
367. Amorim E, Ghassemi MM, Lee JW, et al. Estimating the false positive rate of absent somatosensory evoked potentials in cardiac arrest prognostication. *Crit Care Med* 2018;46:e1213-21, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.00000000000003436>.
368. Pfeifer R, Weitzel S, Gunther A, et al. Investigation of the interobserver variability effect on the prognostic value of somatosensory evoked potentials of the median nerve (SSEP) in cardiac arrest survivors using an SSEP classification. *Resuscitation* 2013;84:1375-81, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.05.016> [in English].
369. Zandbergen EG, Hijdra A, de Haan RJ, et al. Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1529-35.
370. Elwig K, Seeger F, Holschermann H, et al. Elevated Serum Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) is associated with poor functional outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Neurocrit Care* 2017;27:68-74, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12028-016-0371-6>.
371. Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N, et al. Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest. *Ann Neurol* 2017;82:665-75, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/ana.25067>.
372. Rana OR, Schroder JW, Baukloh JK, et al. Neurofilament light chain as an early and sensitive predictor of long-term neurological outcome in patients after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2013;168:1322-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.016>.
373. Streitberger KJ, Leithner C, Wattenberg M, et al. Neuron-specific enolase predicts poor outcome after cardiac arrest and targeted temperature management: a multicenter study on 1,053 patients. *Crit Care Med* 2017;45:1145-51, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.00000000000002335>.
374. Vondrakova D, Kruger A, Janotka M, et al. Association of neuron-specific enolase values with



- outcomes in cardiac arrest survivors is dependent on the time of sample collection. *Crit Care* 2017;21:172, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1766-2.
375. Chung-Esaki HM, Mui G, Mlynash M, Eyngorn I, Catabay K, Hirsch KG. The neuron specific enolase (NSE) ratio offers benefits over absolute value thresholds in post-cardiac arrest coma prognosis. *J Clin Neurosci* 2018;57:99-104, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2018.08.020.
376. Duez CHV, Grejs AM, Jeppesen AN, et al. Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: a randomised study. *Resuscitation* 2018;122:79-86, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.052.
377. Jang JH, Park WB, Lim YS, et al. Combination of S100B and procalcitonin improves prognostic performance compared to either alone in patients with cardiac arrest: a prospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14496, doi:http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000014496.
378. Pfeifer R, Franz M, Figulla HR. Hypothermia after cardiac arrest does not affect serum levels of neuron-specific enolase and protein S-100b. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1093-100, doi:http://dx.doi.org/10.1111/aas.12386.
379. Wiberg S, Hassager C, Stammet P, et al. Single versus serial measurements of neuron-specific enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest—a TTM-trial substudy. *PLoS One* 2017;12:e0168894, doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0168894.
380. Wihersaari L, Tiainen M, Skrifvars MB, et al. Usefulness of neuron specific enolase in prognostication after cardiac arrest: impact of age and time to ROSC. *Resuscitation* 2019;139:214-21, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.04.021.
381. Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, Isaksson A. Serum neuron specific enolase - impact of storage and measuring method. *BMC Res Notes* 2014;7:726, doi:http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-726.
382. Stammet P, Dankiewicz J, Nielsen N, et al. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 degrees C and 36 degrees C. *Crit Care* 2017;21:153, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1729-7.
383. Wilson DH, Rissin DM, Kan CW, et al. The Simoa HD-1 analyzer: a novel fully automated digital immunoassay analyzer with single molecule sensitivity and multiplexing. *J Lab Autom* 2016;21:533-47, doi:http://dx.doi.org/10.1177/2211068215589580.
384. Wihersaari L, Ashton NJ, Reinikainen M, et al. Neurofilament light as an outcome predictor after cardiac arrest: a post hoc analysis of the COMACARE trial. *Intensive Care Med* 2020, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06218-9.
385. Keijzer HM, Hoedemaekers CWE, Meijer FJA, Tonino BAR, Klijn CJM, Hofmeijer J. Brain imaging in comatose survivors of cardiac arrest: pathophysiological correlates and prognostic properties. *Resuscitation* 2018;133:124-36, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.09.012.
386. Lee DH, Lee BK, Jeung KW, et al. Relationship between ventricular characteristics on brain computed tomography and 6-month neurologic outcome in cardiac arrest survivors who underwent targeted temperature management. *Resuscitation* 2018;129:37-42, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.06.008.
387. Scarpino M, Lolli F, Lanzo G, et al. Neurophysiology and neuroimaging accurately predict poor neurological outcome within 24 hours after cardiac arrest: the ProNeCA prospective multicentre prognostication study. *Resuscitation* 2019;143:115-23, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.032.
388. Wang GN, Chen XF, Lv JR, Sun NN, Xu XQ, Zhang JS. The prognostic value of gray-white matter ratio on brain computed tomography in adult comatose cardiac arrest survivors. *J Chin Med Assoc* 2018;81:599-604, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2018.03.003.
389. Kim JH, Kim MJ, You JS, et al. Multimodal approach for neurologic prognostication of out-of-hospital cardiac arrest patients undergoing targeted temperature management. *Resuscitation* 2019;134:33-40, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.11.007.
390. Lee BK, Kim WY, Shin J, et al. Prognostic value of gray matter to white matter ratio in hypoxic and



- non-hypoxic cardiac arrest with noncardiac etiology. *Am J Emerg Med* 2016;34:1583-8, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.05.063.
391. Lee KS, Lee SE, Choi JY, et al. Useful computed tomography score for estimation of early neurologic outcome in post-cardiac arrest patients with therapeutic hypothermia. *Circ J* 2020;81:1628-35, doi:http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1327.
392. Oh JH, Choi SP, Wee JH, Park JH. Inter-scanner variability in Hounsfield unit measured by CT of the brain and effect on gray-to-white matter ratio. *Am J Emerg Med* 2018;37:680-4, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2018.07.016.
393. Lee BK, Jeung KW, Song KH, et al. Prognostic values of gray matter to white matter ratios on early brain computed tomography in adult comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest of cardiac etiology. *Resuscitation* 2015;96:46-52, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.027.
394. Moseby-Knappe M, Pellis T, Dragancea I, et al. Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation* 2017;119:89-94, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.027.
395. Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP. Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care* 2018;22:150, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2060-7.
396. Greer DM, Scripko PD, Wu O, et al. Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in cardiac arrest are associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:899-905, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.08.006.
397. Jang J, Oh SH, Nam Y, et al. Prognostic value of phase information of 2D T2*-weighted gradient echo brain imaging in cardiac arrest survivors: a preliminary study. *Resuscitation* 2019;140:142-9, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.05.026.
398. Jeon CH, Park JS, Lee JH, et al. Comparison of brain computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict early neurologic outcome before target temperature management comatose cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2017;118:21-6, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.021.
399. Ryoo SM, Jeon SB, Sohn CH, et al. Predicting outcome with diffusionweighted imaging in cardiac arrest patients receiving hypothermia therapy: multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2015;43:2370-7, doi:http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001263.
400. Kim J, Kim K, Hong S, et al. Low apparent diffusion coefficient clusterbased analysis of diffusion-weighted MRI for prognostication of outof-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2013;84:1393-9, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.04.011.
401. Moon HK, Jang J, Park KN, et al. Quantitative analysis of relative volume of low apparent diffusion coefficient value can predict neurologic outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;126:36-42, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.02.020.
402. Hirsch KG, Fischbein N, Mlynash M, et al. Prognostic value of diffusion-weighted MRI for post-cardiac arrest coma. *Neurology* 2020;94:e1684-92, doi:http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009289.
403. Bongiovanni F, Romagnosi F, Barbella G, et al. Standardized EEG analysis to reduce the uncertainty of outcome prognostication after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2020;46:963-72, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05921-6.
404. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:1-27, doi:http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182784729.
405. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med* 2014;40:484-95, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3214-y.
406. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of brain death/death by neurologic criteria: the world brain death project. *JAMA* 2020;324:1078-97, doi:http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.11586.
407. Sandroni C, Grippio A, Nolan JP. ERC-ESICM guidelines for prognostication after cardiac arrest: time for an update. *Intensive Care Med* 2020;46:19013, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06224-x.
408. Beuchat I, Solari D, Novy J, Oddo M, Rossetti AO.



- Standardized EEG interpretation in patients after cardiac arrest: correlation with other prognostic predictors. *Resuscitation* 2018;126:143-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.03.012>.
409. Fredland A, Backman S, Westhall E. Stratifying comatose postanoxic patients for somatosensory evoked potentials using routine EEG. *Resuscitation* 2019;143:17-21, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.027>.
410. Beuchat I, Novy J, Barbella G, Oddo M, Rossetti AO. EEG patterns associated with present cortical SSEP after cardiac arrest. *Acta Neurol Scand* 2020;142:181-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/ane.13264>.
411. Scarpino M, Lolli F, Lanzo G, et al. Does a combination of ≥ 2 abnormal tests vs. the ERC-ESICM stepwise algorithm improve prediction of poor neurological outcome after cardiac arrest? A posthoc analysis of the ProNeCA multicentre study. *Resuscitation* 2020; doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.12.003>.
412. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2012;71:206-12, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/ana.22632>.
413. Hakimi K, Kinney G, Kraft G, Micklesen P, Robinson L. Reliability in interpretation of median somatosensory evoked potentials in the setting of coma: factors and implications. *Neurocrit Care* 2009;11:353-61, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12028-009-9251-7>.
414. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203-10.
415. Gold B, Puertas L, Davis SP, et al. Awakening after cardiac arrest and post resuscitation hypothermia: are we pulling the plug too early? *Resuscitation* 2014;85:211-4, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.10.030>.
416. Lybeck A, Cronberg T, Aneman A, et al. Time to awakening after cardiac arrest and the association with target temperature management. *Resuscitation* 2018;126:166-71, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.027>.
417. Nakstad ER, Staer-Jensen H, Wimmer H, et al. Late awakening, prognostic factors and long-term outcome in out-of-hospital cardiac arrest - results of the prospective Norwegian Cardio-Respiratory Arrest Study (NORCAST). *Resuscitation* 2020;149:170-9, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.12.031>.
418. Cronberg T, Kuiper M. Withdrawal of life-sustaining therapy after cardiac arrest. *Semin Neurol* 2017;37:81-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1595814>.
419. Levin PD, Sprung CL. Withdrawing and withholding life-sustaining therapies are not the same. *Crit Care* 2005;9:230-2, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/cc3487>.
420. Sprung CL, Woodcock T, Sjkovist P, et al. Reasons, considerations, difficulties and documentation of end-of-life decisions in European intensive care units: the ETHICUS Study. *Intensive Care Med* 2008;34:271-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0927-1>.
421. Sprung CL, Ricou B, Hartog CS, et al. Changes in end-of-life practices in european intensive care units from 1999 to 2016. *JAMA* 2019;1-12, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.14608>.
422. Elmer J, Torres C, Aufderheide TP, et al. Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;102:127-35, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.01.016>.
423. May TL, Ruthazer R, Riker RR, et al. Early withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest is common and may result in additional deaths. *Resuscitation* 2019;139:308-13, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.02.031>.
424. Cochrane TI. Unnecessary time pressure in refusal of life-sustaining therapies: fear of missing the opportunity to die. *Am J Bioeth* 2009;9:47-54, doi:<http://dx.doi.org/10.1080/15265160902718857>.
425. Kitzinger J, Kitzinger C. The 'window of opportunity' for death after severe brain injury: family experiences. *Soc Health Illn* 2013;35:1095-112, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/1467-9566.12020>.
426. Dale CM, Sinuff T, Morrison LJ, Golan E, Scales DC. Understanding early decisions to withdraw life-sustaining therapy in cardiac arrest survivors. A qualitative investigation. *Ann Am Thorac Soc*



- 2016;13:1115-22, doi:<http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-751OC>.
427. Lazaridis C. Withdrawal of life-sustaining treatments in perceived devastating brain injury: the key role of uncertainty. *Neurocrit Care* 2019;30:33-41, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12028-018-0595-8>.
428. Downar J, Delaney JW, Hawryluck L, Kenny L. Guidelines for the withdrawal of life-sustaining measures. *Intensive Care Med* 2016;42:1003-17, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4330-7>.
429. Matthews EA, Magid-Bernstein J, Presciutti A, et al. Categorization of survival and death after cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;114:79-82, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.03.005>.
430. Kim YJ, Ahn S, Sohn CH, et al. Long-term neurological outcomes in patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;101:1-5, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.01.004>.
431. Petzinka VN, Endisch C, Streitberger KJ, et al. Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest - a long-term follow-up study. *Resuscitation* 2018;131:121-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.007>.
432. Phelps R, Dumas F, Maynard C, Silver J, Rea T. Cerebral Performance Category and long-term prognosis following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2013;41:1252-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827ca975> [in English].
433. Dyson K, Brown SP, May S, et al. International variation in survival after out-of-hospital cardiac arrest: a validation study of the Utstein template. *Resuscitation* 2019;138:168-81, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.03.018>.
434. Smith K, Andrew E, Lijovic M, Nehme Z, Bernard S. Quality of life and functional outcomes 12 months after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2015;131:174-81, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011200>.
435. Green CR, Botha JA, Tiruvoipati R. Cognitive function, quality of life and mental health in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a review. *Anaesth Intensive Care* 2015;43:568-76, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/0310057X1504300504>.
436. Wilder Schaaf KP, Artman LK, Peberdy MA, et al. Anxiety, depression, and PTSD following cardiac arrest: a systematic review of the literature. *Resuscitation* 2013;84:873-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.11.021>.
437. Sawyer KN. Reintegration & recovery after surviving cardiac arrest: learning from the VACAR registry. *Resuscitation* 2020;146:255-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.10.027>.
438. Tiainen M, Poutiainen E, Oksanen T, et al. Functional outcome, cognition and quality of life after out-of-hospital cardiac arrest and therapeutic hypothermia: data from a randomized controlled trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015;23:12, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13049-014-0084-9>.
439. Caro-Codon J, Rey JR, Lopez-de-Sa E, et al. Long-term neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted-temperature management. *Resuscitation* 2018;133:33-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.09.015>.
440. Sabedra AR, Kristan J, Raina K, et al. Neurocognitive outcomes following successful resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;90:67-72, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.02.023>.
441. Lim C, Verfaellie M, Schnyer D, Lafleche G, Alexander MP. Recovery, long-term cognitive outcome and quality of life following out-of-hospital cardiac arrest. *J Rehabil Med* 2014;46:691-7, doi:<http://dx.doi.org/10.2340/16501977-1816>.
442. Orbo M, Aslaksen PM, Larsby K, Schafer C, Tande PM, Anke A. Alterations in cognitive outcome between 3 and 12 months in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;105:92-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.05.017>.
443. Steinbusch CVM, van Heugten CM, Rasquin SMC, Verbunt JA, Moolaert VRM. Cognitive impairments and subjective cognitive complaints after survival of cardiac arrest: a prospective longitudinal cohort study. *Resuscitation* 2017;120:132-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.08.007>.
444. Moolaert VRM, van Heugten CM, Gorgels TPM, Wade DT, Verbunt JA. Long-term outcome after survival of a cardiac arrest: a prospective longitudinal cohort study. *Neurorehabil Neural Repair* 2017;31:530-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1545968317697032>.



445. Lilja G, Nilsson G, Nielsen N, et al. Anxiety and depression among out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2015;97:68-75, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.09.389>.
446. Viktorisson A, Sunnerhagen KS, Johansson D, Herlitz J, Axelsson A. One-year longitudinal study of psychological distress and self-assessed health in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *BMJ Open* 2019;9:e029756, doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029756>.
447. Presciutti A, Sobczak E, Sumner JA, et al. The impact of psychological distress on long-term recovery perceptions in survivors of cardiac arrest. *J Crit Care* 2019;50:227-33, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.12.011>.
448. Rosman L, Ford J, Whited A, et al. Compound risk: history of traumatic stress predicts posttraumatic stress disorder symptoms and severity in sudden cardiac arrest survivors. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2016;15:372-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1474515115587165>.
449. Juan E, De Lucia M, Beaud V, et al. How do you feel? Subjective perception of recovery as a reliable surrogate of cognitive and functional outcome in cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2018;46:e286-93, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002946>.
450. Lilja G, Nielsen N, Bro-Jeppesen J, et al. Return to work and participation in society after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e003566, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003566>.
451. Geri G, Dumas F, Bonnetain F, et al. Predictors of long-term functional outcome and health-related quality of life after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;113:77-82, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.028>.
452. Bohm M, Lilja G, Finnbogadottir H, et al. Detailed analysis of health-related quality of life after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2019;135:197-204, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.10.028>.
453. Orbo M, Aslaksen PM, Larsby K, et al. Relevance of cognition to health-related quality of life in good-outcome survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Rehabil Med* 2015;47:860-6, doi:<http://dx.doi.org/10.2340/16501977-1998>.
454. Tiainen M, Vaahersalo J, Skrifvars MB, Hastbacka J, Gronlund J, Pettila V. Surviving out-of-hospital cardiac arrest: the neurological and functional outcome and health-related quality of life one year later. *Resuscitation* 2018;129:19-23, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.05.011>.
455. Beesems SG, Wittebrood KM, de Haan RJ, Koster RW. Cognitive function and quality of life after successful resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1269-74, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.05.027>.
456. Descatha A, Dumas F, Bougouin W, Cariou A, Geri G. Work factors associated with return to work in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2018;128:170-4, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.05.021>.
457. Kearney J, Dyson K, Andrew E, Bernard S, Smith K. Factors associated with return to work among survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2020;146:203-12, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.09.006>.
458. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, et al. Return to work in out-of-hospital cardiac arrest survivors: a nationwide register-based follow-up study. *Circulation* 2015;131:1682-90, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011366>.
459. Larsson IM, Wallin E, Rubertsson S, Kristofferzon ML. Health-related quality of life improves during the first six months after cardiac arrest and hypothermia treatment. *Resuscitation* 2014;85:215-20, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.09.017>.
460. Moolaert VR, Wachelder EM, Verbunt JA, Wade DT, van Heugten CM. Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest. *J Rehabil Med* 2010;42:553-8, doi:<http://dx.doi.org/10.2340/16501977-0547>.
461. Bunch TJ, White RD, Khan AH, Packer DL. Impact of age on long-term survival and quality of life following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2004;32:963-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15071386.
462. Viktorisson A, Sunnerhagen KS, Poder U, Herlitz J, Axelsson AB. Well-being among survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a cross-sectional



- retrospective study in Sweden. *BMJ Open* 2018;8:e021729, doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021729>.
463. Nehme Z, Andrew E, Bernard S, Smith K. Sex differences in the quality-of-life and functional outcome of cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2019;137:21-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.034>.
464. Verberne D, Moulaert V, Verbunt J, van Heugten C. Factors predicting quality of life and societal participation after survival of a cardiac arrest: a prognostic longitudinal cohort study. *Resuscitation* 2018;123:51-7, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.069>.
465. Elliott VJ, Rodgers DL, Brett SJ. Systematic review of quality of life and other patient-centred outcomes after cardiac arrest survival. *Resuscitation* 2011;82:247-56, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.10.030> S0300-9572(10)01072-5 [pii] [in English].
466. Haydon G, van der Riet P, Maguire J. Survivors' quality of life after cardiopulmonary resuscitation: an integrative review of the literature. *Scand J Caring Sci* 2017;31:6-26, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/scs.12323>.
467. Grasner JTH, Tjelmeland IBM, Wnent J, Masteron S, Lilja G, Bein B, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2021;161.
468. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60658-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9).
469. Brummel NE, Girard TD, Ely EW, et al. Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACTICU) trial. *Intensive Care Med* 2014;40:370-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-3136-0>.
470. Boncyk CS, Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. In the ICU - delirium post cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2019;25:218-25, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000615>.
471. Excellence NifHaC. Rehabilitation after critical illness in adults. Clinical Guideline 83. National Institute for Health and Care Excellence. (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg83>).
472. Boyce LW, Goossens PH, Moulaert VR, Pound G, van Heugten CM. Out-of-hospital cardiac arrest survivors need both cardiological and neurological rehabilitation. *Curr Opin Crit Care* 2019;25:240-3, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000609>.
473. Cronberg T, Greer DM, Lilja G, Moulaert V, Swindell P, Rossetti AO. Brain injury after cardiac arrest: from prognostication of comatose patients to rehabilitation. *Lancet Neurol* 2020;19:611-22, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30117-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30117-4).
474. Mion M, Al-Janabi F, Islam S, et al. Care after REsuscitation: implementation of the United Kingdom's first dedicated multidisciplinary follow-up program for survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Therapeutic hypothermia and temperature management* 2020;10:53-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1089/ther.2018.0048>.
475. Moulaert VR, van Heugten CM, Winkens B, et al. Early neurologically-focused follow-up after cardiac arrest improves quality of life at one year: a randomised controlled trial. *Int J Cardiol* 2015;193:8-16, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.229>.
476. Moulaert VR, Goossens M, Heijnders IL, Verbunt JA, Heugten CM. Early neurologically focused follow-up after cardiac arrest is cost effective: a trial-based economic evaluation. *Resuscitation* 2016;106:30-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.015>.
477. Moulaert VR, Verbunt JA, Bakx WG, et al. 'Stand still . . . and move on', a new early intervention service for cardiac arrest survivors and their caregivers: rationale and description of the intervention. *Clin Rehabil* 2011; 25:867-79, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/0269215511399937>.
478. Moulaert VR, van Haastregt JC, Wade DT, van Heugten CM, Verbunt JA. 'Stand still . . . and move on', an early neurologically-focused follow-up for cardiac arrest survivors and their caregivers: a process evaluation. *BMC Health Serv Res* 2014;14:34, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-14-34>.



479. Lilja G. Follow-up of cardiac arrest survivors: why, how, and when? A practical approach. *Semin Neurol* 2017;37:88-93, doi:http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1593859.
480. Boyce LW, Goossens PH. Rehabilitation after cardiac arrest: integration of neurologic and cardiac rehabilitation. *Semin Neurol* 2017;37:94-102, doi:http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1593860.
481. Blennow Nordstrom E, Lilja G, Arestedt K, et al. Validity of the IQCODE-CA: an informant questionnaire on cognitive decline modified for a cardiac arrest population. *Resuscitation* 2017;118:8-14, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.012.
482. van Heugten C, Rasquin S, Winkens I, Beusmans G, Verhey F. Checklist for cognitive and emotional consequences following stroke (CLCE-24): development, usability and quality of the self-report version. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:257-62, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.10.002.
483. Blennow Nordstrom E, Lilja G. Assessment of neurocognitive function after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2019;25:234-9, doi:http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000607.
484. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
485. Koller AC, Rittenberger JC, Repine MJ, et al. Comparison of three cognitive exams in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2017;116:98-104, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.04.011.
486. Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: systematic review of the literature from 2009 through 2014. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100:1515-33, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2019.02.011.
487. Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Health and quality of life outcomes* 2003;1:29, doi:http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-1-29.
488. Larsson IM, Wallin E, Rubertsson S, Kristoferzon ML. Relatives' experiences during the next of kin's hospital stay after surviving cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013;12:353-9, doi:http://dx.doi.org/10.1177/1474515112459618.
489. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008895, doi:http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008895.pub2.
490. Israelsson J, Lilja G, Bremer A, Stevenson-Agren J, Arestedt K. Post cardiac arrest care and follow-up in Sweden- a national websurvey. *BMC Nurs* 2016;15:1, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s12912-016-0123-0.
491. Sawyer KN, Brown F, Christensen R, Damino C, Newman MM, Kurz MC. Surviving sudden cardiac arrest: a pilot qualitative survey study of survivors. *Therapeutic hypothermia and temperature management* 2016;6:76-84, doi:http://dx.doi.org/10.1089/ther.2015.0031.
492. van Wijnen HG, Rasquin SM, van Heugten CM, Verbunt JA, Moolaert VR. The impact of cardiac arrest on the long-term wellbeing and caregiver burden of family caregivers: a prospective cohort study. *Clin Rehabil* 2017;31:1267-75, doi:http://dx.doi.org/10.1177/0269215516686155.
493. Zimmerli M, Tisljar K, Balestra GM, Langewitz W, Marsch S, Hunziker S. Prevalence and risk factors for post-traumatic stress disorder in relatives of out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2014;85:801-8, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.02.022.
494. Van't Wout Hofland J, Moolaert V, van Heugten C, Verbunt J. Longterm quality of life of caregivers of cardiac arrest survivors and the impact of witnessing a cardiac event of a close relative. *Resuscitation* 2018;128:198-203, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.03.016.
495. Adiguzel E, Yasar E, Kesikburun S, et al. Are rehabilitation outcomes after severe anoxic brain injury different from severe traumatic brain injury? A matched case-control study. *Int J Rehabil Res* 2018;41:47-51, doi:http://dx.doi.org/10.1097/MRR.0000000000000261.
496. Shah MK, Carayannopoulos AG, Burke DT, Al-Adawi S. A comparison of functional outcomes in hypoxia and traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurol Sci* 2007;260:95-9, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.04.012.



497. Fertl E, Vass K, Sterz F, Gabriel H, Auff E. Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors Part I. Course of postacute inpatient treatment. *Resuscitation* 2000;47:231-9. S0300957200002392 [pii] [in English].
498. Jolliffe L, Lannin NA, Cadilhac DA, Hoffmann T. Systematic review of clinical practice guidelines to identify recommendations for rehabilitation after stroke and other acquired brain injuries. *BMJ Open* 2018;8:e018791, doi:http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018791.
499. Lee SY, Amatya B, Judson R, et al. Clinical practice guidelines for rehabilitation in traumatic brain injury: a critical appraisal. *Brain Inj* 2019;33:1263-71, doi:http://dx.doi.org/10.1080/02699052.2019.1641747.
500. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:e98-e169, doi:http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000098.
501. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012;40:502-9, doi:http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232da75.
502. Mehlhorn J, Freytag A, Schmidt K, et al. Rehabilitation interventions for postintensive care syndrome: a systematic review. *Crit Care Med* 2014;42:1263-71, doi:http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000148.
503. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL, et al. Increased hospitalbased physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: the RECOVER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:901-10, doi:http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0822.
504. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2014:CD011273, doi:http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011273.pub2.
505. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:664-81, doi:http://dx.doi.org/10.1177/2047487312449597.
506. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81, doi:http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106.
507. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD001800, doi:http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3.
508. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Moxham T, Zawada A. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007130, doi:http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007130.pub2.
509. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:410-8, doi:http://dx.doi.org/10.1097/HJR.0b013e328334f42d.
510. Kakos LS, Szabo AJ, Gunstad J, et al. Reduced executive functioning is associated with poorer outcome in cardiac rehabilitation. *Prev Cardiol* 2010;13:100-3, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7141.20095.x.
511. Franklin BA. Cognitive impairment: a new predictor of exercise trainability and outcomes in cardiac rehabilitation? *Prev Cardiol* 2010;13:97-9, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7141.2010.00077.x.
512. Larsen KK, Christensen B, Sondergaard J,



- Vestergaard M. Depressive symptoms and risk of new cardiovascular events or death in patients with myocardial infarction: a population-based longitudinal study examining health behaviors and health care interventions. *PLOS ONE* 2013;8:e74393, doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074393.
513. Wilson BA. Compensating for cognitive deficits following brain injury. *Neuropsychol Rev* 2000;10:233-43, doi:http://dx.doi.org/10.1023/a:1026464827874.
514. Zedlitz AM, Rietveld TC, Geurts AC, Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2012;43:1046-51, doi:http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.632117.
515. Wylie GR, Flashman LA. Understanding the interplay between mild traumatic brain injury and cognitive fatigue: models and treatments. *Concussion* 2017;2, doi:http://dx.doi.org/10.2217/cnc-2017-0003.
516. Kim YJ, Rogers JC, Raina KD, et al. Solving fatigue-related problems with cardiac arrest survivors living in the community. *Resuscitation* 2017;118:70-4, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.07.005.
517. Kim YJ, Rogers JC, Raina KD, et al. An intervention for cardiac arrest survivors with chronic fatigue: a feasibility study with preliminary outcomes. *Resuscitation* 2016;105:109-15, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.05.020.
518. Dougherty CM, Thompson EA, Lewis FM. Long-term outcomes of a telephone intervention after an ICD. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:115767, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.09500.x.
519. Cowan MJ, Pike KC, Budzynski HK. Psychosocial nursing therapy following sudden cardiac arrest: impact on two-year survival. *Nurs Res* 2001;50:68-76. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1130229.
520. Dougherty CM, Pyper GP, Frasz HA. Description of a nursing intervention program after an implantable cardioverter defibrillator. *Heart Lung* 2004;33:183-90, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2004.01.003.
521. Bendorf A, Kelly PJ, Kerridge IH, et al. An international comparison of the effect of policy shifts to organ donation following cardiocirculatory death (DCD) on donation rates after brain death (DBD) and transplantation rates. *PLoS ONE* 2013;8:e62010, doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062010.
522. Nolan JP, Ferrando P, Soar J, et al. Increasing survival after admission to UK critical care units following cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2016;20:219, doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1390-6.
523. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int* 2016;29:749-59, doi:http://dx.doi.org/10.1111/tri.12776.
524. Sandroni C, Adrie C, Cavallaro F, et al. Are patients brain-dead after successful resuscitation from cardiac arrest suitable as organ donors? A systematic review. *Resuscitation* 2010;81:1609-14, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.037 [in English].
525. West S, Soar J, Callaway CW. The viability of transplanting organs from donors who underwent cardiopulmonary resuscitation: a systematic review. *Resuscitation* 2016;108:27-33, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.07.229.
526. Minambres E, Rubio JJ, Coll E, Dominguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:120-9.
527. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2020, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.10.010.
528. Ranthe MF, Winkel BG, Andersen EW, et al. Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. *Eur Heart J* 2013;34:503-11, doi:http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs350.
529. Skinner JR. Investigation following resuscitated cardiac arrest. *Arch Dis Child* 2013;98:6671, doi:http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-301515.
530. Skinner JR. Investigating sudden unexpected death in the young: a chance to prevent further deaths. *Resuscitation* 2012;83:1185-6, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.06.018.
531. Fellmann F, van El CG, Charron P, et al. European



- recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1763-73, doi:http://dx.doi.org/10.1038/s41431-019-0445-y.
532. Sinha SS, Chen LM, Nallamothu BK. Survival by the fittest: hospitallevel variation in quality of resuscitation care. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000768, doi:http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000768.
533. Carr BG, Goyal M, Band RA, et al. A national analysis of the relationship between hospital factors and post-cardiac arrest mortality. *Intensive Care Med* 2009;35:505-11, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1335-x [in English].
534. May TL, Lary CW, Riker RR, et al. Variability in functional outcome and treatment practices by treatment center after out-of-hospital cardiac arrest: analysis of International Cardiac Arrest Registry. *Intensive Care Med* 2019;45:637-46, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05580-7.
535. Matsuyama T, Kiyohara K, Kitamura T, et al. Hospital characteristics and favourable neurological outcome among patients with out-of-hospital cardiac arrest in Osaka, Japan. *Resuscitation* 2017;110:146-53, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.11.009.
536. Tagami T, Hirata K, Takeshige T, et al. Implementation of the fifth link of the chain of survival concept for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2012;126:589-97, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086173.
537. Kragholm K, Malta Hansen C, Dupre ME, et al. Direct transport to a percutaneous cardiac intervention center and outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003414, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003414.
538. Spaite DW, Bobrow BJ, Stolz U, et al. Statewide regionalization of postarrest care for out-of-hospital cardiac arrest: association with survival and neurologic outcome. *Ann Emerg Med* 2014;64:496-506e1, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.05.028
539. Couper K, Kimani PK, Gale CP, et al. Patient, health service factors and variation in mortality following resuscitated out-of-hospital cardiac arrest in acute coronary syndrome: analysis of the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Resuscitation* 2018;124:49-57, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.0111.
540. Soholm H, Kjaergaard J, Bro-Jeppesen J, et al. Prognostic implications of level-of-care at tertiary heart centers compared with other hospitals after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:268-76, doi:http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001767.
541. Elmer J, Callaway CW, Chang CH, et al. Long-term outcomes of outof-hospital cardiac arrest care at regionalized centers. *Ann Emerg Med* 2019;73:29-39, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.05.018.
542. Elmer J, Rittenberger JC, Coppler PJ, et al. Long-term survival benefit from treatment at a specialty center after cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;108:48-53, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.09.008.
543. Andrew E, Nehme Z, Wolfe R, Bernard S, Smith K. Long-term survival following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart* 2017;103:1104-10, doi:http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310485.
544. Mumma BE, Diercks DB, Wilson MD, Holmes JF. Association between treatment at an ST-segment elevation myocardial infarction center and neurologic recovery after out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 2015;170:516-23, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.05.020.
545. Tranberg T, Lippert FK, Christensen EF, et al. Distance to invasive heart centre, performance of acute coronary angiography, and angioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. *Eur Heart J* 2017;38:1645-52, doi:http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx104.
546. Cournoyer A, Notebaert E, de Montigny L, et al. Impact of the direct transfer to percutaneous coronary intervention-capable hospitals on survival to hospital discharge for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;125:28-33, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.048.
547. Lick CJ, Aufderheide TP, Niskanen RA, et al. Take Heart America: a comprehensive, community-wide, systems-based approach to the treatment of cardiac



- arrest. *Crit Care Med* 2011;39:26-33, doi:http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa7ce4.
548. Stub D, Smith K, Bray JE, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Hospital characteristics are associated with patient outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart* 2011;97:1489-94, doi:http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2011.226431.
549. Chocron R, Bougouin W, Beganton F, et al. Are characteristics of hospitals associated with outcome after cardiac arrest? Insights from the Great Paris registry. *Resuscitation* 2017;118:63-9, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.019.
550. Lai CY, Lin FH, Chu H, et al. Survival factors of hospitalized out-of-hospital cardiac arrest patients in Taiwan: a retrospective study. *PLOS ONE* 2018;13:e0191954, doi:http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0191954.
551. Soholm H, Wachtell K, Nielsen SL, et al. Tertiary centres have improved survival compared to other hospitals in the Copenhagen area after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:162-7, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.06.029 [Comparative Study].
552. McKenzie N, Williams TA, Ho KM, et al. Direct transport to a PCI-capable hospital is associated with improved survival after adult out-of-hospital cardiac arrest of medical aetiology. *Resuscitation* 2018;128:76-82, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.04.039.
553. Brooks SC, Scales DC, Pinto R, et al. The postcardiac arrest consult team: impact on hospital care processes for out-of-hospital cardiac arrest patients. *Crit Care Med* 2016;44:2037-44, doi:http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001863.
554. Seiner J, Polasek R, Lejsek J, Strycek M, Karasek J. Cardiac arrest center - one-year experience of the Regional Hospital Liberec. *Cor et Vasa* 2018;60:e234-8.
555. Harnod D, Ma MHM, Chang WH, Chang RE, Chang CH. Mortality factors in out-of-hospital cardiac arrest patients: a nationwide population-based study in Taiwan. *Int J Gerontol* 2013;7:216-20.
556. Patterson T, Perkins GD, Joseph J, et al. A randomised trial of expedited transfer to a cardiac arrest centre for non-ST elevation ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest: the ARREST pilot randomised trial. *Resuscitation* 2017;115:185-91, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.020.



Italian Resuscitation Council, IRC, nasce nel 1994. E' un'associazione senza scopo di lucro, riconosciuta, che persegue - come scopo primario - la diffusione della cultura e l'organizzazione della rianimazione cardiopolmonare in Italia. Collabora attivamente, condividendone gli obiettivi, con European Resuscitation Council (ERC) rivolgendosi al mondo sanitario e non.

IRC dispone di una sede propria a Bologna con annessa struttura formativa con piena dotazione per i corsi base, avanzati, (adulto e pediatrico), simulazione e trauma.

IRC rappresenta l'unico referente di European Resuscitation Council (ERC) in Italia. Collabora attivamente alle attività scientifiche di ERC, redazione linee guida, gruppi di lavoro, eventi congressuali e con International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR, l'organo scientifico mondiale che redige le Linee Guida per la Rianimazione Cardiopolmonare).

In Italia collabora, sviluppando temi comuni, con le più importanti società scientifiche. Ad oggi IRC ha più di cinquemila soci attivi, coinvolgendo varie professionalità mediche e infermieristiche tra Medici e Infermieri che operano prevalentemente in Terapia Intensiva, nelle Unità Coronariche, nelle Emodinamiche, nel Sistema 118, in Pronto Soccorso e in Medicina d'Urgenza e collaborando con molteplici associazioni di volontariato ed enti laici. L'istituzione dell'Albo degli Istruttori IRC, al quale afferiscono numerosi istruttori- sanitari (sulla base degli accordi in essere con altre società scientifiche) come anche non sanitari (volontari del soccorso, vigili del fuoco, ma anche i "laici" non esposti) formati secondo la metodologia IRC, ha creato un'ulteriore spinta alla diffusione della formazione di qualità su tutto il territorio nazionale.

L'attività formativa promossa e coordinata da Italian Resuscitation Council attiene all'area della formazione in emergenza con particolare attenzione alla risposta all'arresto cardiaco nell'adulto e nel bambino e all'evento traumatico. La formazione è rivolta a tutti: dal comune cittadino che può trovarsi spettatore di un evento acuto ai professionisti del soccorso non sanitari (Vigili del fuoco, Agenti pubblica sicurezza, ecc.) ai professionisti sanitari. Per questi ultimi sono identificati diversi livelli di competenza base e avanzata in funzione sia delle esigenze del sanitario che del suo ruolo nei sistemi di risposta alle emergenze.

Tutti questi corsi di formazione sono omogenei in Europa, con disegno condiviso da tutte le organizzazioni nazionali corrispondenti a livello europeo e coordinato da ERC.

La formazione degli istruttori, organizzata centralmente, gli obiettivi e i materiali didattici sono unificati a livello europeo e l'attestazione di competenza è riconosciuta nei paesi europei. In quest'ottica IRC dispone di un nucleo di Educator, Direttori e Facilitatori estremamente competenti e garantisce una formazione di elevatissima qualità.

La rete formativa di IRC si articola in più di 350 centri di formazione raggruppati in aree regionali e interregionali che, con più di 1100 direttori e 3800 istruttori per le discipline di base e i più di 280 direttori e gli oltre 1400 istruttori per quelle avanzate, hanno consentito la esecuzione di numerosi corsi con la formazione specifica, negli ultimi anni, di circa 120.000 persone all'anno.

IRC investe nello sviluppo delle nuove modalità per la formazione, attraverso l'utilizzo di nuove tecnologie a larga diffusione.

IRC partecipa attivamente al Tavolo Tecnico istituito da MIUR e Ministero della Salute a seguito dell'introduzione dell'insegnamento del Primo Soccorso nelle Scuole come stabilito dalla legge di riforma scolastica sulla "Buona Scuola".

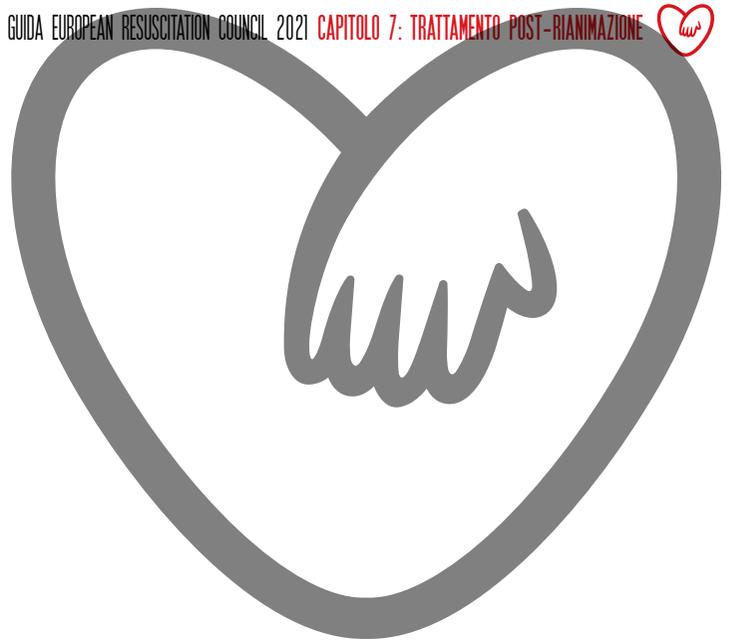
Il Progetto scuola di IRC, in linea con le iniziative internazionali e nazionali prevede la messa a disposizione del materiale didattico, scaricabile gratuitamente dal sito dell'associazione, come anche diverse attività di collaborazione con il Ministero della Salute e il MIUR, oltre alla stipula di una convenzione specifica con la Regione Liguria per l'utilizzo del materiale didattico IRC nell'ambito del progetto a "Primo soccorso a scuola. A scuola di primo soccorso" nell'a.s. 2017-2018.

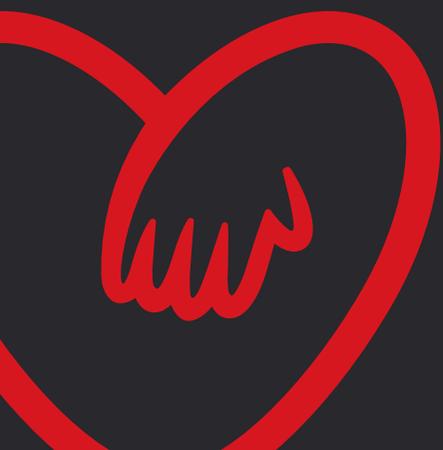
In collaborazione con European Resuscitation Council, IRC è promotore dell'iniziativa mondiale denominata "Kids Save Lives" - Training School Children in Cardiopulmonary Resuscitation Worldwide" (<https://www.ircouncil.it/per-il-pubblico/kids-save-lives-articolo-su-resuscitation/>) con il patrocinio dell'Organizzazione Mondiale della Salute per l'insegnamento della RCP in età scolare.

E' promotrice dal 2013 di "Viva! la settimana per la rianimazione cardiopolmonare" in coincidenza con il "World Restart a Heart Day" (WRAH).

Tramite FISM collabora con AGENAS e con l'ISS.

Ha elaborato e implementato RIAC, il registro italiano dell'arresto cardiaco intra ed extraospedaliero, attraverso il quale sono in corso studi epidemiologici approvati da comitati etici indipendenti. In collaborazione con ERC, IRC ha partecipato agli studi EuReCa One nel 2014 ed EuReCa Two nel periodo 2017-18.





IRC

Via della Croce Coperta, 11 - 40128 Bologna
Tel.: 051.4187643 | Fax: 051.4189696
E-Mail: info@ircouncil.it

 ircouncil.it