

**TRATTAMENTO EXTRACORPOREO
PER L'ARRESTO CARDIACO REFRATTARIO (ECPR)**

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 18 del 25/06/2024



Regione Toscana



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:
Roberta Bottai
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).
L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>
Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.

OTGC Regione Toscana

COMMISSIONE ARRESTO CARDIACO REFRATTARIO

Coordinatore Manuela Bonizzoli

Componenti Commissione

Stefano Barbadori
Pasquale Bernardo
Giuli Brizzi
Federico Bulletti
Giovanni Ciani
Alessandro Cipriano
Fabrizio Diversi
Massimo Fineschi
Federico Franchi
Benedetta Galgani
Giorgio Giuliani
Fabio Guarracino
Chiara Lazzeri
Manuela L'Erario
Alberto Marabotti
Andrea Nencioni

RACCOMANDAZIONI TRATTAMENTO EXTRACORPOREO PER L'ARRESTO CARDIACO REFRATTARIO (ECPR)

TRATTAMENTO EXTRACORPOREO PER L'ARRESTO CARDIACO REFRATTARIO (ECPR): linee guida di indirizzo

L'arresto cardiaco extraospedaliero ha una sopravvivenza ospedaliera dell'8% circa (1).

Per incrementare la sopravvivenza dell'arresto cardiaco refrattario sono stati proposti trattamenti extracorporei di supporto al circolo, con tecniche di ECMO VA (ECPR) (2). Tuttavia, i dati sull'efficacia dell'ECPR sull'arresto cardiaco refrattario sono contrastanti.

Nella realtà internazionale ed Italiana, il trattamento ECPR è presente solo in alcuni contesti sanitari più avanzati, ma i dati internazionali segnalano che i trattamenti ECPR sono in esponenziale aumento (3).

Nella Regione Toscana un protocollo ECPR per la centralizzazione e il trattamento con metodiche di rianimazione extracorporee con tecniche di ECMO VA è presente nell'area fiorentina in collaborazione dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi e l'Emergenza Territoriale 118 di Firenze.

Esperienze di trattamenti ECPR sono state effettuate presso le altre Aziende Ospedaliero Universitarie di Pisa e Siena e presso la Fondazione Monasterio.

Queste raccomandazioni hanno lo scopo di identificare gli aspetti che devono essere valorizzati dai protocolli per i trattamenti ECPR esistenti in Regione Toscana, al fine di garantire un trattamento efficace e sicuro dell'AC refrattario.

Biobibliografia:

1. Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J, Perkins GD, Lefering R, Tjelmeland I, Koster RW, Masterson S, Rossell-Ortiz F, Maurer H, Böttiger BW, Moertl M, Mols P, Alihodžić H, Hadžibegović I, Ioannides M, Truhlář A, Wissenberg M, Salo A, Escutnaire J, Nikolaou N, Nagy E, Jonsson BS, Wright P, Semeraro
2. F, Clarens C, Beesems S, Cebula G, Correia VH, Cimpoesu D, Raffay V, Trenkler S, Markota A, Strömsöe A, Burkart R, Booth S, Bossaert L. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation*. 2020 Mar 1;148:218-226. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.042. G
3. Cardarelli MG, Young AJ, Griffith B. Use of extracorporeal membrane oxygenation for adults in cardiac arrest (E-CPR): a meta-analysis of observational studies. *ASAIO J*. 2009 Nov-Dec;55(6):581-6. doi: 10.1097/MAT.0b013e3181bad907. PMID: 19770800.
4. Registro ELSO: <https://www.elseo.org/registry/internationalsummaryandreports/internationalsummary.aspx>. Accesso giugno 2024.

NOTA METODOLOGICA

Questo documento contiene delle linee di indirizzo in merito al trattamento dell'arresto cardiaco refrattario e intende essere una raccolta di consigli clinici basati su una sintesi delle conoscenze attuali, che comprendono le prove cliniche, le nozioni fisiopatologiche e l'esperienza clinica degli esperti. In ogni caso, viene fatto uno sforzo per raccogliere in maniera sistematica tutta l'evidenza disponibile. Là dove esistono studi clinici metodologicamente affidabili, questi rappresentano la fonte principale da cui deriva il consiglio clinico; se disponibili, si fa riferimento primariamente a trial randomizzati, e solo in seconda istanza a studi osservazionali.

Ragionamenti fisiopatologici, esperienza clinica e parere di esperti vengono considerati solo là dove non esistono studi clinici di qualità. Il documento viene sviluppato sulla base di un manuale metodologico descritto altrove.

Questo documento si sviluppa su vari aspetti nosografici inerenti diagnosi, monitoraggio e trattamento dei pazienti con arresto cardiaco refrattario con indicazioni al trattamento ECPR

1. Il trattamento ECPR è indicato per i pazienti con AC refrattario?

I dati sull'efficacia dell'ECPR sull'arresto cardiaco refrattario sono contrastanti. Lo studio dei dati del registro degli arresti cardiaci extra-ospedalieri di Parigi (1) ha dimostrato una sopravvivenza dell'8% nei 525 pazienti trattati con ECPR contro una sopravvivenza del 9% nei 12.666 pazienti trattati con RCP convenzionale ($p = 0.91$). Analogamente uno studio multicentrico retrospettivo coreano non ha dimostrato

benefici in termini di sopravvivenza nel gruppo ECPR rispetto al gruppo con rianimazione convenzionale (2). Al contrario altri studi retrospettivi hanno dimostrato un netto beneficio della rianimazione extracorporea rispetto alla rianimazione cardiopolmonare convenzionale in caso di arresto cardiaco refrattario (3, 4, 5).

Dal 2020 sono stati pubblicati 3 Trial Randomizzati con risultati variabili. Il trial *ARREST* (6) è stato prematuramente interrotto per un comprovato beneficio dell'ECPR nei confronti della rianimazione cardiopolmonare convenzionale (sopravvivenza alla dimissione ospedaliera 6/14 (43%) nel gruppo ECPR vs 1/15 (6%) nel gruppo cCPR, $p = 0.023$). Il trial *Prague OHCA* (7), prematuramente interrotto, ha dimostrato una sopravvivenza con outcome neurologico favorevole a 6 mesi del 32% (39/124) nel gruppo ECPR vs 22 % (29/132) nel gruppo con rianimazione convenzionale, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica ($p = 0.09$). Infine, il trial *INCEPTION* (8) ha riportato una sopravvivenza con outcome neurologico favorevole a 30 giorni del 20% (14/70) nel gruppo ECPR versus 16% (10/64) nel gruppo con rianimazione convenzionale, senza raggiungere la significatività statistica ($p = 0.518$).

La recente metanalisi di *Low e colleghi* (9) sui 3 trial randomizzati e 9 studi osservazionali "propensity score matched" ha dimostrato che l'ECPR è associato ad una riduzione della mortalità rispetto alla rianimazione convenzionale (OR 0.67, CI 95% 0.51-0.87, $p = 0.0034$), ma tale beneficio non si osserva includendo solo la popolazione con arresto cardiaco extraospedaliero (OR 0.76, CI 95% 0.54-1.07, $p = 0.12$).

Tuttavia, *Low e colleghi* hanno eseguito un update della metanalisi nel 2024 (10) dimostrando che, con l'inclusione di 2 nuovi studi, l'ECPR riduce la mortalità anche nella popolazione con arresto cardiaco extraospedaliero (OR 0.67, 95% CI 0.51-0.88).

Da quanto esposto nella recente letteratura sembra esserci un'indicazione a favore dell'utilizzo di metodiche di ERCP.

Tuttavia, implementare questo processo necessita di un sistema maturo ed efficiente sia del trattamento pre-ospedaliero che intra-ospedaliero. Particolarmente importanti appaiono anche le fasi di primo intervento e di avvio della RCP da parte degli astanti, non essendo possibile interventi dei team dell'emergenza territoriale nei tempi minimi necessari, salvo per casi di ACR in corso di intervento del team dell'Emergenza Territoriale.

Le attuali LG su ACR, che sono state pubblicate nel 2020 e quindi non sono aggiornate con gli ultimi studi, esprimono comunque un parere "prudente" sulle indicazioni all'ECPR, riportando che: "l'utilizzo dell'ECPR per pazienti con arresto cardiaco refrattario all'ACLS è ragionevole in pazienti selezionati e quando fornito in un sistema di assistenza adeguatamente formato e attrezzato" (classe di raccomandazione 2a; livello di evidenza B-R) (11).

Bibliografia:

1. Bougouin, W., Dumas, F., Lamhaut, L., Marijon, E., Carli, P., Combes, A., Pirracchio, R., Aissaoui, N., Karam, N., Deye, N., Sideris, G., Beganton, F., Jost, D., Cariou, A., Jouven, X., Adnet, F., Agostinucci, J. M., Aissaoui-Balanant, N., Algalarrondo, V., ... Waldmann, V. (2019a). Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: a registry study. *European Heart Journal*, 41(21), 1961–1971. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz75>
2. Jeong, D., Lee, G. T., Park, J. E., Chang, H., Kim, T., Cha, W. C., Yoon, H., Hwang, S. Y., Shin, T. G., Sim, M. S., Jo, I., Lee, S.-H., Shin, S. D., & Choi, J.-H. (2022). Extracorporeal Life-Support For Out-Of-Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Multicenter Study. *Shock*, Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001924>
3. Sakamoto, T., Morimura, N., Nagao, K., Asai, Y., Yokota, H., Nara, S., Hase, M., Tahara, Y., & Atsumi, T. (2014). Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study. *Resuscitation*, 85(6), 762–768. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.01.031>
4. Kim, S. J., Jung, J. S., Park, J. H., Park, J. S., Hong, Y. S., & Lee, S. W. (2014). An optimal transition time to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for predicting good neurological outcome in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a propensity-matched study. *Critical Care*, 18(5). <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0535-8>
5. Maekawa, K., Tanno, K., Hase, M., Mori, K., & Asai, Y. (2013). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest of Cardiac Origin. *Critical Care Medicine*, 41(5), 1186–1196. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31827ca4c8>
6. Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A., Collins, G., Zhang, L., Kalra, R., Kosmopoulos, M., John, R., Shaffer, A., Frascione, R. J., Wesley, K., Conterato, M., Biros, M., Tolar, J., & Aufderheide, T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32338-2)
7. Belohlavek, J., Smalцова, J., Rob, D., Franek, O., Smid, O., Pokorna, M., Horák, J., Mrazek, V., Kovarnik, T., Zemanek, D., Kral, A., Havranek, S., Kavalkova, P., Kompelentova, L., Tomková, H., Mejstrik, A., Valasek, J., Peran, D., Pekara, J., ... Skalická, H. (2022). Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*, 327(8), 737. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1025>
8. Suverein, M. M., Delnoij, T. S. R., Lorusso, R., Brandon Bravo Bruinsma, G. J., Otterspoor, L., Elzo Kraemer, C. V., Vlaar, A. P. J., van der Heijden, J. J., Scholten, E., den Uil, C., Jansen, T., van den Bogaard, B., Kuijpers, M., Lam, K. Y., Montero Cabezas, J. M., Driessen, A. H.

- G., Rittersma, S. Z. H., Heijnen, B. G., Dos Reis Miranda, D., ... van de Poll, M. C. G. (2023). Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 388(4), 299–309. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204511>
9. Low, C. J. W., Ramanathan, K., Ling, R. R., Ho, M. J. C., Chen, Y., Lorusso, R., MacLaren, G., Shekar, K., & Brodie, D. (2023). Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with cardiac arrest: a comparative meta-analysis and trial sequential analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00137-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00137-6)
 10. Low, C. J. W., Ling, R. R., Ramanathan, K., Chen, Y., Rochwerf, B., Kitamura, T., Iwami, T., Ong, M. E. H., & Okada, Y. (2024). Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional CPR in cardiac arrest: an updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Critical Care*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04830-5>
 11. Perman, S. M., Elmer, J., Maciel, C. B., Uzendu, A., May, T., Mumma, B. E., Bartos, J. A., Rodriguez, A. J., Kurz, M. C., Panchal, A. R., & Rittenberger, J. C. (2023). 2023 American Heart Association Focused Update on Adult Advanced Cardiovascular Life Support: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001194>

1.1 E' indicato che i pazienti in AC refrattario siano centralizzati verso centri ECMO di ospedali di 2° livello per avviare il trattamento extracorporeo?

L'American Heart Association (1) raccomanda il trasporto verso un centro ECPR in caso di arresto cardiaco refrattario se disponibile un sistema di assistenza adeguatamente formato e attrezzato (classe di raccomandazione 2a; livello di evidenza B-R).

Fra i 3 RCT pubblicati l'unico che ha dimostrato significativo vantaggio di sopravvivenza è quello americano di Yannopoulos, dove tutti gli interventi del percorso ECPR sono messi in opera da un team di specialisti specificatamente dedicati al percorso ECPR, mentre lo studio olandese di Suverein, dove i pazienti erano trattati in 10 differenti ospedali con diversi protocolli operativi e diverso livello di esperienza, la sopravvivenza dei pazienti trattati con ECPR è molto inferiore e non differente dal braccio di trattamento convenzionale (41% con buon outcome neurologico nello studio americano, 20% nello studio olandese) (2-3-4).

Questi studi, pur se non specificatamente disegnati per valutare il modello operativo del trattamento ospedaliero, sembrano indicare che, nel suo insieme, il processo di trattamento del paziente con arresto cardiaco refrattario è estremamente complesso, e tutte le fasi, compresa quella intraospedaliera di avvio del trattamento ECPR, sono interconnesse. Pertanto, i vantaggi di sopravvivenza sembrano possibili solo nei centri altamente specializzati (5).

I trattamenti ECPR presentano affinità clinico-organizzativi con i protocolli di donazione dopo arresto cardiaco con metodiche di perfusione ECMO derivate (categoria 2 Classificazione di Maastricht, pazienti per donazione dopo arresto cardiaco non controllato uDCD). Pertanto, l'avvio di protocolli ECPR spesso si associano con protocolli uDCD, con possibilità di incrementare il pool di donatori (8, 9).

Una recente metanalisi sulla popolazione ECMO (non specificatamente ECPR) ha confermato l'alta qualità degli organi trapiantati da donatori in ECMO ed una elevata sopravvivenza nei riceventi (10).

Avviare i pazienti con ACR refrattario al protocollo ECPR, sottopone i pazienti al trasporto in ambulanza durante le manovre rianimatorie. Questo costituisce un potenziale pericolo in quanto trattamenti rianimatori subottimali, in corso di trasporto, possono ridurre la potenzialità di ROSC e sottoporre i pazienti a rischi aggiuntivi.

In tal contesto sono scarsi gli studi disponibili. Nel 2020 un'analisi retrospettiva (11) ha dimostrato una riduzione della sopravvivenza e dell'outcome neurologico favorevole nei pazienti sottoposti a trasporto intra-arresto rispetto alla rianimazione sul posto (rispettivamente, risk difference 4.6% [95% CI 4%-5.1%] e 4.2% [95% CI 3.5%-4.9%]). Contrariamente, uno studio sui dati del registro danese (12) ha dimostrato un incremento della sopravvivenza a 30 giorni nei pazienti con trasporto intra-arresto rispetto a pazienti con rianimazione sul posto, sebbene questa differenza non abbia raggiunto la significatività statistica (risk ratio 1.55, 95% CI 0.99-2.44, $p = 0.06$).

Il trasporto del malato con AC refrattario, verso un centro con competenza nel trattamento ECMO al fine di avviare trattamento ECPR sembra consigliabile a patto che esista un percorso dedicato ed altamente performante.

Bibliografia:

1. Perman, S. M., Elmer, J., Maciel, C. B., Uzendu, A., May, T., Mumma, B. E., Bartos, J. A., Rodriguez, A. J., Kurz, M. C., Panchal, A. R., & Rittenberger, J. C. (2023). 2023 American Heart Association Focused Update on Adult Advanced Cardiovascular Life Support: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001194>
2. Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A., Collins, G., Zhang, L., Kalra, R., Kosmopoulos, M., John, R., Shaffer, A., Frascione, R. J., Wesley, K., Conterato, M., Biros, M., Tolar, J., & Aufderheide, T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32338-2)
3. Belohlavek, J., Smalcova, J., Rob, D., Franek, O., Smid, O., Pokorna, M., Horák, J., Mrazek, V., Kovarnik, T., Zemanek, D., Kral, A., Havranek, S., Kavalkova, P., Kompelentova, L., Tomkova, H., Mejstrik, A., Valasek, J., Peran, D., Pekara, J., ... Skalická, H. (2022). Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*, 327(8), 737. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1025>
4. Suverein, M. M., Delnoij, T. S. R., Lorusso, R., Brandon Bravo Bruinsma, G. J., Otterspoor, L., Elzo Kraemer, C. V., Vlaar, A. P. J., van der Heijden, J. J., Scholten, E., den Uil, C., Jansen, T., van den Bogaard, B., Kuijpers, M., Lam, K. Y., Montero Cabezas, J. M., Driessen, A. H. G., Rittersma, S. Z. H., Heijnen, B. G., Dos Reis Miranda, D., ... van de Poll, M. C. G. (2023). Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 388(4), 299–309.
5. Ubben JFH, Heuts S, Delnoij TSR, Suverein MM, van de Koolwijk AF, van der Horst ICC, Maessen JG, Bartos J, Kavalkova P, Rob D, Yannopoulos D, Bělohávek J, Lorusso R, van de Poll MCG. (2023) Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory OHCA: lessons from three randomized controlled trials-the trialists' view. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad071>
6. Low, C. J. W., Ramanathan, K., Ling, R. R., Ho, M. J. C., Chen, Y., Lorusso, R., MacLaren, G., Shekar, K., & Brodie, D. (2023). Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with cardiac arrest: a comparative meta-analysis and trial sequential analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00137-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00137-6)
7. Low, C. J. W., Ling, R. R., Ramanathan, K., Chen, Y., Rochweg, B., Kitamura, T., Iwami, T., Ong, M. E. H., & Okada, Y. (2024). Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional CPR in cardiac arrest: an updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Critical Care*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04830-5>
8. Bonizzoni MA, Scquizzato T, Pieri M, Delrio S, Nardelli P, Ortalda A, Dell'Acqua A, Scandroglio AM; ECPR-CARE Collaborators. Organ donation after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in a metropolitan cardiac arrest centre in Milan, Italy. *Resuscitation*. 2024 Apr 10;110214. doi: 10.1016/j.resuscitation.2024.110214. Epub ahead of print. PMID: 38609062.
9. Smalcova J, Havranek S, Pokorna E, Franek O, Huptych M, Kavalkova P, Pudil J, Rob D, Dusik M, Belohlavek J. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation-based approach to refractory out-of-hospital cardiac arrest: A focus on organ donation, a secondary analysis of a Prague OHCA randomized study. *Resuscitation*. 2023 Dec;193:109993. doi: 10.1016/j.resuscitation.2023.109993. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37806620
10. Rajsic, S., Tremblé, B., Innerhofer, N., Eckhardt, C., Spurnic, A. R., & Breitkopf, R. (2024). Organ Donation from Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: a Systematic Review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.03.020>
11. Grunau, B., Kime, N., Leroux, B., Rea, T., Van Belle, G., Menegazzi, J. J., Kudenchuk, P. J., Vaillancourt, C., Morrison, L. J., Elmer, J., Zive, D. M., Le, N. M., Austin, M., Richmond, N. J., Herren, H., & Christenson, J. (2020). Association of Intra-arrest Transport vs Continued On-Scene Resuscitation With Survival to Hospital Discharge Among Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*, 324(11), 1058. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14185>
12. Holmberg, M. J., Granfeldt, A., Stankovic, N., & Andersen, L. W. (2022). Intra-Cardiac Arrest Transport and Survival from Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Observational Study. *Resuscitation*.

1.2 E' indicato un ECMO team mobile per impiantare ECPR sulla scena dell'AC?

Una recente metanalisi (1) condotta su 4 studi osservazionali non ha riportato conclusioni soddisfacenti sull'efficacia dell'ECPR pre-ospedaliero a causa di una bassa qualità dei dati a disposizione per l'analisi.

Lo studio francese di Lamhout, una delle prime esperienze sul trattamento ECPR sul territorio, ha evidenziato come solo l'applicazione di un protocollo stringente (miglior selezione dei pazienti, riduzione dei tempi di accesso a supporto extracorporeo, limitazione della dose totale di epinefrina) associato ad un ECPR team che iniziasse il trattamento ECPR sulla scena dell'arresto, sia in grado di aumentare la sopravvivenza dall'8% al 29% ($p < 0.001$) (2).

Recentemente il trial CHEER3 ha dimostrato una sopravvivenza con outcome neurologico favorevole del 40% con l'applicazione di stretti criteri di selezione per ECPR associati ad un ECMO-team mobile allertato per arresti cardiaci extraospedalieri refrattari (3).

La creazione di un percorso di ECPR pre-ospedaliero richiede un elevato dispendio di risorse (4). Ad esempio, il modello parigino (2) prevede la disponibilità 24/7 di 2 ambulanze, 2 medici, 2 infermieri e 2 paramedici oltre al coinvolgimento del personale di polizia o dei vigili del fuoco.

Inoltre, un modello predittivo di ECPR pre-ospedaliero nella realtà fiorentina (5) ha dimostrato come un tempo di arrivo dell'ECMO team sul territorio superiore ai 15' riduca drasticamente la possibilità di ottenere una perfusione entro i 60' (RR 8.4118, 95% CI [1.2387-57.1218], $p = 0.0293$), ponendo quindi dei limiti oggettivi all'implementazione di un protocollo di ECPR territoriale.

Probabilmente un simile dispendio di risorse può essere accettabile solo se avallato da analisi costo/beneficio.

Allo stato attuale non vi sono evidenze sufficienti che indichino che un percorso di ECPR pre-ospedaliero sia superiore rispetto ad un programma di ECPR intra-ospedaliero.

Bibliografia:

1. Kruit, N., Rattan, N., Tian, D., Dieleman, S., Burrell, A., & Dennis, M. (2022). Pre-hospital Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out of hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.12.004>
2. Lamhaut, L., Hutin, A., Puymirat, E., Jouan, J., Raphalen, J.-H., Jouffroy, R., Jaffry, M., Dagron, C., An, K., Dumas, F., Marijon, E., Bougouin, W., Tourtier, J.-P., Baud, F., Jouven, X., Danchin, N., Spaulding, C., & Carli, P. (2017). A Pre-Hospital Extracorporeal Cardio Pulmonary Resuscitation (ECPR) strategy for treatment of refractory out hospital cardiac arrest: An observational study and propensity analysis. *Resuscitation*, 117, 109–117.
3. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L, Bernard S, Finney SJ, Grunau B, Youngquist ST, McKellar SH, Shinar Z, Bartos JA, Becker LB, Yannopoulos D, B'elohlávek J, Lamhaut L, Pellegrino V. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021 Mar 1;67(3):221-228. doi:0.1097/MAT.0000000000001344.
4. Vincent, J.-L. (A cura di). (2023). *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2023*. Springer Nature Switzerland. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-23005-9>
5. Abstracts from EuroELSO 2024 – 24th–27th April – Krakow, Poland. *Perfusion*. 2024;39(1_suppl):127S-275S. doi:10.1177/02676591241239138

2 La riduzione dei tempi di no-flow (tempo fra AC e inizio di RCP) riduce la mortalità e migliora l'outcome neurologico dei pazienti sottoposti a ECPR?

Esiste una correlazione tra tempo di now-flow ed outcome neurologico nei pazienti trattati con RCP convenzionale.

La stessa correlazione è dimostrata per i pazienti sottoposti a ECPR (1-4).

Bibliografia

1. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L, Bernard S, Finney SJ, Grunau B, Youngquist ST, McKellar SH, Shinar Z, Bartos JA, Becker LB, Yannopoulos D, B'elohlávek J, Lamhaut L, Pellegrino V. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021 Mar 1;67(3):221-228. doi:0.1097/MAT.0000000000001344.
2. Guy A, Kawano T, Besserer F, Scheuermeyer F, Kanji HD, Christenson J, Grunau B. The relationship between no-flow interval and survival with favourable neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrest: Implications for outcomes and ECPR eligibility. *Resuscitation*. 2020 Oct;155:219-225. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.06.009. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32553923.
3. Murakami, N., Kokubu, N., Nagano, N., Nishida, J., Nishikawa, R., Nakata, J., Suzuki, Y., Tsuchihashi, K., Narimatsu, E., & Miura, T. (2020). Prognostic Impact of No-Flow Time on 30-Day Neurological Outcomes in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest Who Received Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *Circulation Journal*, 84(7), 1097–1104. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-19-1177>
4. Assouline B, Mentha N, Wozniak H, Donner V, Looyens C, Suppan L, Larribau R, Banfi C, Bendjelid K, Giraud R. Improved Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (ECPR) Outcomes Is Associated with a Restrictive Patient Selection Algorithm. *J Clin Med*. 2024 Jan 16;13(2):497. doi: 10.3390/jcm13020497. PMID: 38256631; PMCID: PMC10816028.

2.1 E' opportuno avviare programmi di formazione per laici sulla gestione dell'arresto cardiaco al fine di ridurre il tempo di no-flow?

La rianimazione cardio-polmonare (RCP) condotta da astanti è un elemento critico nell'incrementare la sopravvivenza dei pazienti con arresto cardiaco extra-ospedaliero (1, 2). Uno studio danese, condotto nel periodo 2005-2019, ha dimostrato un'associazione positiva tra la partecipazione a corsi BLS da parte di laici e la sopravvivenza a 30 giorni dei pazienti con arresto cardiaco extra-ospedaliero (3). Analogamente, *Li e colleghi* hanno dimostrato come l'implementazione di protocolli di BLS per la popolazione laica incrementi la possibilità di ROSC e di sopravvivenza (4).

La rianimazione iniziata dagli astanti è in grado di favorire un buon outcome neurologico anche nei casi in cui i soccorsi abbiano un maggior tempo di intervento (5).

L'inizio dell'RCP da astanti sembra associata ad un aumento sopravvivenza anche nei pazienti trattati con ECPR (6), sebbene in modo non univoco. Pertanto, diversi protocolli, inclusi quelli del trial di Praga (7) e di Minneapolis (8), non hanno inserito l'RCP iniziata da astanti tra i criteri d'inclusione a percorso ECMO.

Mantenendo fermo il dato che il tempo di no-flow debba essere ridotto al minimo per migliorare l'outcome neurologico dei pazienti vittime di ACR, in alternativa alle manovre rianimatorie praticate da astanti, bisognerebbe prevedere tempi di intervento dell'emergenza territoriale estremamente ridotti.

Questo secondo approccio, però, risulta praticamente impossibile da ottenere anche in un contesto urbano.

Ulteriore alternativa sarebbe quella di riservare il protocollo ECPR solo ai casi di AC che si verifichino in presenza di personale sanitario (9), limitando la risorsa solo a casi estremamente selezionati.

In merito l'American Heart Association raccomanda la formazione dei laici per avviare precocemente l'RCP (1), ma non vi sono specifici riferimenti in merito ad ECPR nelle linee guida ELSO (10)

Sembra consigliabile avviare percorsi di formazione sulla rianimazione cardio-polmonare per laici al fine di ridurre il no-flow ed incrementare la sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad ECPR.

Bibliografia

1. Dainty, K. N., Colquitt, B., Bhanji, F., Hunt, E. A., Jeffkins, T., Leary, M., Ornato, J. P., Swor, R. A., & Panchal, A. (2022). Understanding the Importance of the Lay Responder Experience in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001054>
2. Scapigliati, A., Zace, D., Matsuyama, T., Pisapia, L., Saviani, M., Semeraro, F., Ristagno, G., Laurenti, P., Bray, J. E., & Greif, R. (2021). Community Initiatives to Promote Basic Life Support Implementation—A Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(24), 5719. <https://doi.org/10.3390/jcm10245719>
3. Jensen, T. W., Ersbøll, A. K., Folke, F., Wolthers, S. A., Andersen, M. P., Blomberg, S. N., Andersen, L. B., Lippert, F., Torp-Pedersen, C., & Christensen, H. C. (2023). Training in Basic Life Support and Bystander-Performed Cardiopulmonary Resuscitation and Survival in Out-of-Hospital Cardiac Arrests in Denmark, 2005 to 2019. *JAMA Network Open*, 6(3), Articolo e233338. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.3338>
4. Li, S., Qin, C., Zhang, H., Maimaitiming, M., Shi, J., Feng, Y., Huang, K., Bi, Y., Wang, M., Zhou, Q., Jin, Y., & Zheng, Z.-J. (2024). Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Before and After Legislation for Bystander CPR. *JAMA Network Open*, 7(4), Articolo e247909. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.7909>
5. Rajan S, Wissenberg M, Folke F, Hansen SM, Gerds TA, Kragholm K, Hansen CM, Karlsson L, Lippert FK, Køber L, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Association of Bystander Cardiopulmonary Resuscitation and Survival According to Ambulance Response Times After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation*. 2016 Dec 20;134(25):2095-2104. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024400.
6. Yukawa, T., Kashiura, M., Sugiyama, K., Tanabe, T., & Hamabe, Y. (2017). Neurological outcomes and duration from cardiac arrest to the initiation of extracorporeal membrane oxygenation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0440-7>
7. Belohlavek, J., Smalcova, J., Rob, D., Franeek, O., Smid, O., Pokorna, M., Horák, J., Mrazek, V., Kovarnik, T., Zemanek, D., Kral, A., Havranek, S., Kavalkova, P., Komelentova, L., Tomková, H., Mejsstrik, A., Valasek, J., Peran, D., Pekara, J., ... Skalická, H. (2022). Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*, 327(8), 737. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1025>
8. Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A., Collins, G., Zhang, L., Kalra, R., Kosmopoulos, M., John, R., Shaffer, A., Frascione, R. J., Wesley, K., Conterato, M., Biro, M., Tolar, J., & Aufderheide, T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32338-2)

9. Assouline B, Mentha N, Wozniak H, Donner V, Looyens C, Suppan L, Larribau R, Banfi C, Bendjelid K, Giraud R. Improved Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (ECPR) Outcomes Is Associated with a Restrictive Patient Selection Algorithm. *J Clin Med*. 2024 Jan 16;13(2):497. doi: 10.3390/jcm13020497. PMID: 38256631; PMCID: PMC10816028.
10. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L, Bernard S, Finney SJ, Grunau B, Youngquist ST, McKellar SH, Shinar Z, Bartos JA, Becker LB, Yannopoulos D, B'elohlávek J, Lamhaut L, Pellegrino V. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021 Mar 1;67(3):221-228. doi:10.1097/MAT.0000000000001344.

2.2 È opportuno avviare progetti di formazione per soccorritori di base sul percorso ECPR/RCP, per ridurre il tempo di no-flow?

La riduzione dei tempi di no-flow e di low-flow (bassa perfusione cerebrale e degli organi durante RCP) sono fondamentali per ottimizzare le possibilità di buon outcome delle vittime di AC (1, 2). Anche la qualità del massaggio e delle manovre rianimatorie è correlato all'outcome neurologico di questi pazienti (3).

La formazione del personale del soccorso pare fondamentale per garantire la qualità delle manovre di RCP e garantire un buon outcome (4).

La presenza di personale formato in corsi avanzati migliora la sopravvivenza e l'outcome neurologico delle vittime di AC (5).

E' verosimile che questo sia valido anche per i percorsi ECPR.

Nel modello organizzativo della risposta all'emergenza territoriale della regione Toscana/Centrali operative RT è previsto l'invio in sequenza del mezzo più vicino all'evento. In considerazione della distribuzione territoriale delle risorse, molto spesso il primo mezzo che interviene in un caso di ACR è un mezzo di soccorritori, non di professionisti della salute.

Appare chiara, quindi, la necessità che l'equipe delle ambulanze di primo soccorso siano in grado di mettere in opera manovre rianimatorie di qualità.

Percorsi formativi sono già in essere per il personale del soccorso (6,7). Si ritiene possibile implementare i percorsi in essere per ottimizzare la qualità delle manovre rianimatorie in corso di AC refrattario da destinare a ERCP, con limitato impegno di risorse.

Sembra consigliabile curare la formazione del personale del soccorso territoriale, ai fini di garantire manovre rianimatorie di qualità per i pazienti da sottoporre a ECPR. Poiché nel modello organizzativo dell'emergenza territoriale della RT il primo equipaggio ad intervenire è un'equipe di volontari del soccorso, è raccomandabile includere questo personale in percorsi di training e retraining per la RCP.

Bibliografia

1. Cheskes S, Drennan IR. No flow time, bystander low flow time and EMS system response time: Are we looking at two sides of the same coin? *Resuscitation*. 2021 Oct;167:412-413. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.08.033. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34461204.
2. Cournoyer A, Chauny JM, Paquet J, Potter B, Lamarche Y, de Montigny L, Segal E, Cavayas YA, Albert M, Morris J, Lessard J, Marquis M, Cossette S, Castonguay V, Daoust R. Electrical rhythm degeneration in adults with out-of-hospital cardiac arrest according to the no-flow and bystander low-flow time. *Resuscitation*. 2021 Oct;167:355-361. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.07.021. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34324890.
3. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, Kudenchuk PJ, Kurz MC, Lavonas EJ, Morley PT, O'Neil BJ, Peberdy MA, Rittenberger JC, Rodriguez AJ, Sawyer KN, Berg KM; Adult Basic and Advanced Life Support Writing Group. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020 Oct 20;142(16_suppl_2):S366-S468. doi: 10.1161/CIR.0000000000000916. Epub 2020 Oct 21.
4. Greif R, Lockey A, Breckwoldt J, Carmona F, Conaghan P, Kuzovlev A, Pflanzl-Knizacek L, Sari F, Shammiet S, Scapigliati A, Turner N, Yeung J, Monsieurs KG. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Education for resuscitation. *Resuscitation*. 2021 Apr;161:388-407. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.016.
5. Lockey A, Lin Y, Cheng A. Impact of adult advanced cardiac life support course participation on patient outcomes-A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2018 Aug;129:48-54. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.05.034.
6. BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE TOSCANA - 10.1.2020 - N. 1 LEGGE REGIONALE 30 dicembre 2019, n. 83
7. Delibera_n.1218_del_22-11-2021-Allegato-1-Regolamento di attuazione dell'articolo 6 della legge regionale 30 dicembre 2019, n. 83 (Disciplina delle autorizzazioni e della vigilanza sulle attività di trasporto sanitario).

2.3 Devono essere applicate specifiche strategie gestionali da parte della centrale operativa 118 per tentare di migliorare l'efficienza del processamento con impatto su l'outcome dei casi di AC da destinare a ECPR?

La riduzione dei tempi di gestione della chiamata alla centrale operativa 118 è fondamentale per garantire l'efficienza di un percorso ECPR. Innanzitutto, il precoce riconoscimento dell'arresto cardiaco da parte dei testimoni laici è un evento centrale per ridurre i tempi di "no-flow". Durante le chiamate al 118 il personale di emergenza può aiutare nel riconoscimento dell'arresto cardiaco e fornire istruzioni pre-arrivo sull'applicazione del BLS da parte degli astanti. Questi interventi hanno dimostrato di migliorare l'outcome dei pazienti con arresto cardiaco extra-ospedaliero (1, 2, 3, 4).

Una recente metanalisi ha evidenziato come interventi sulla comunità e sul sistema sanitario di emergenza abbiano un elevato impatto nel modificare l'outcome dei pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero (5). L'utilizzo di isole gestionali nella centrale operativa e specifiche dispatch card potrebbero ridurre i tempi gestionali intra-centrale e facilitare l'handover verso i centri ECMO la cui precoce attivazione è fondamentale per la riuscita del percorso.

Anche modelli di intelligenza artificiale potrebbero essere usati per un precoce riconoscimento di una chiamata per AC (6).

Inoltre, la CO deve precocemente allertare il centro ECMO di riferimento, per permettere un tempestivo trattamento all'arrivo in ospedale.

L'American Heart Association ha inserito tra gli obiettivi di miglioramento il precoce riconoscimento dell'arresto cardiaco ed il miglioramento della risposta del sistema di emergenza (7).

La centrale operativa 118 deve mettere in opera strategie per ridurre i tempi di intervento e minimizzare il no-flow, favorendo l'avvio precoce delle manovre di RCP, fornendo istruzioni pre-arrivo agli astanti. Deve fornire un'allerta precoce al centro ECMO di riferimento.

Bibliografia:

1. Hardeland, C., Olasveengen, T. M., Lawrence, R., Garrison, D., Lorem, T., Farstad, G., & Wik, L. (2014). Comparison of Medical Priority Dispatch (MPD) and Criteria Based Dispatch (CBD) relating to cardiac arrest calls. *Resuscitation*, 85(5), 612–616. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.01.029>
2. Viereck, S., Møller, T. P., Ersbøll, A. K., Bækgaard, J. S., Claesson, A., Hollenberg, J., Folke, F., & Lippert, F. K. (2017). Recognising out-of-hospital cardiac arrest during emergency calls increases bystander cardiopulmonary resuscitation and survival. *Resuscitation*, 115, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.04.006>
3. Goto, Y., Funada, A., Maeda, T., & Goto, Y. (2021). Dispatcher instructions for bystander cardiopulmonary resuscitation and neurologically intact survival after bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrests: a nationwide, population-based observational study. *Critical Care*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03825-w>
4. Chen, Y.-J., Chen, C.-Y., Kang, C.-W., Tzeng, D.-W., Wang, C.-C., Hsu, C.-F., Huang, T.-L., Liu, C.-Y., Tsai, Y.-T., & Weng, S.-J. (2024). Dispatchers trained in persuasive communication techniques improved the effectiveness of dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, 110120. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2024.110120>
5. Simmons, K. M., McIsaac, S. M., & Ohle, R. (2023). Impact of community-based interventions on out-of-hospital cardiac arrest outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35735-y>
6. Blomberg SN, Christensen HC, Lippert F, Ersbøll AK, Torp-Petersen C, Sayre MR, Kudenchuk PJ, Folke F. Effect of Machine Learning on Dispatcher Recognition of Out-of-Hospital Cardiac Arrest During Calls to Emergency Medical Services: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2032320. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32320.
7. Merchant, R. M., Becker, L. B., Brooks, S. C., Chan, P. S., Del Rios, M., McBride, M. E., Neumar, R. W., Previdi, J. K., Uzendu, A., & Sasson, C. (2024). The American Heart Association Emergency Cardiovascular Care 2030 Impact Goals and Call to Action to Improve Cardiac Arrest Outcomes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001196>

2.4 I pazienti con AC non testimoniato devono essere esclusi dal trattamento ECPR?

La testimonianza dell'arresto cardiaco garantisce una certezza nei tempi di no-flow. Molti studi hanno associato la "testimonianza" ad un miglioramento dell'outcome (1,2,3).

Non esistono studi specifici che valutino l'esclusione di pazienti con arresto testimoniato o confronto l'outcome di pazienti sottoposti ad ECPR con arresto testimoniato versus non testimoniato.

Tuttavia, nei protocolli pubblicati l'essere testimoniato è un criterio per accedere al percorso ECPR.

Alcuni protocolli hanno dato priorità al ritmo d'esordio rispetto alla testimonianza (4). Uno studio ha dimostrato che la presenza di un iniziale ritmo defibrillabile si associa con elevata sicurezza ad un intervallo di no-flow < 10' (5).

Infatti, è stata evidenziata una correlazione fra tempo di no-flow e il decadimento di ritmo defibrillabile verso ritmo non defibrillabile (5,6).

Pertanto, alcuni protocolli di centri internazionali ammettono al percorso ECPR casi di AC testimoniato, quando il primo ritmo rilevato è defibrillabile (7)

La presenza di arresto testimoniato deve essere considerata come criterio d'inclusione per ECPR. Tuttavia, la presenza di ritmo defibrillabile d'esordio, sembra un valido surrogato di un breve tempo di no-flow.

Bibliografia:

1. Wang, J., Ma, Q., Zhang, H., Liu, S., & Zheng, Y. (2018). Predictors of survival and neurologic outcome for adults with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Medicine*, 97(48), Articolo e13257. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013257>
2. Ha, T. S., Yang, J. H., Cho, Y. H., Chung, C. R., Park, C.-M., Jeon, K., & Suh, G. Y. (2016). Clinical outcomes after rescue extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *Emergency Medicine Journal*, 34(2), 107–111. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2015-204817>
3. Kim, S. J., Jung, J. S., Park, J. H., Park, J. S., Hong, Y. S., & Lee, S. W. (2014). An optimal transition time to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for predicting good neurological outcome in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a propensity-matched study. *Critical Care*, 18(5). <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0535-8>
4. Yannopoulos, D., Bartos, J. A., Raveendran, G., Conterato, M., Frascione, R. J., Trembley, A., John, R., Connett, J., Benditt, D. G., Lurie, K. G., Wilson, R. F., & Aufderheide, T. P. (2017). Coronary Artery Disease in Patients With Out-of-Hospital Refractory Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(9), 1109–1117. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.059>
5. Cournoyer A, Chauny JM, Paquet J, Potter B, Lamarche Y, de Montigny L, Segal E, Cavayas YA, Albert M, Morris J, Lessard J, Marquis M, Cossette S, Castonguay V, Daoust R. Electrical rhythm degeneration in adults with out-of-hospital cardiac arrest according to the no-flow and bystander low-flow time. *Resuscitation*. 2021 Oct;167:355-361. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.07.021. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34324890.
6. Tanguay-Rioux, X., Grunau, B., Neumar, R., Tallon, J., Boone, R., & Christenson, J. (2018). Is initial rhythm in OHCA a predictor of preceding no flow time? Implications for bystander response and ECPR candidacy evaluation. *Resuscitation*, 128, 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.05.002>
7. Conseil français de réanimation cardiopulmonaire; Société française d'anesthésie et de réanimation; Société française de cardiologie; Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire; Société française de médecine d'urgence; Société française de pédiatrie; Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatriques; Société française de perfusion; Société de réanimation de langue française. Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. French Ministry of Health. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Feb;28(2):182-90. English, French. doi: 10.1016/j.annfar.2008.12.011. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19232884.
7. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman I, Bernard S, Finney SJ, Grunau B, Youngquist ST, McKellar SH, Shinar Z, Bartos JA, Becker LB, Yannopoulos D, B'elohlávek J, Lamhaut L, Pellegrino V. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021 Mar 1;67(3):221-228. doi:10.1097/MAT.0000000000001344.

2.5 È opportuno escludere dal percorso ECPR i pazienti che abbiano l'ipossia come causa primaria di arresto?

Le cause di arresto cardiaco indotte dall'ipossia (overdose oppioidi, eventi cerebrovascolari, embolia polmonare) rappresentano una condizione che limita l'efficacia dell'ECPR, in quanto il danno tissutale inizia precedentemente all'arresto di circolo, con una fase ipossica che precede la fase di assenza di flusso (1). Un'analisi post-hoc del Trial PRAGUE-OHCA (2) ha dimostrato come l'embolia polmonare si associ ad un peggioramento significativo della sopravvivenza e dell'outcome neurologico nei pazienti sottoposto ad ECPR in seguito ad arresto cardiaco extra-ospedaliero.

Le linee guida ELSO (3) considerano le cause di arresto presumibilmente reversibili, come ad esempio l'occlusione coronarica acuta, criteri di inclusione del percorso ECPR.

Sembra consigliabile escludere da percorso ECPR i pazienti con presunta causa ipossica di arresto cardiaco.

Bibliografia:

1. Organization, E. L. S., Shinar, Z., & Badulak, J. (2021). *ECPR and Resuscitative ECMO: A Detailed Look at Emergent Extracorporeal Life Support*. Extracorporeal Life Support Organization.
2. Pudil, J., Rob, D., Smalcova, J., Smid, O., Huptych, M., Vesela, M., Kovarnik, T., & Belohlavek, J. (2023). Pulmonary embolism related refractory out-of-hospital cardiac arrest and extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: Prague OHCA study post-hoc analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad052>
3. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L, Bernard S, Finney SJ, Grunau B, Youngquist ST, McKellar SH, Shinar Z, Bartos JA, Becker LB, Yannopoulos D, B'elohlávek J, Lamhaut L, Pellegrino V. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021 Mar 1;67(3):221-228. doi:0.1097/MAT.0000000000001344.

2.6 È indicato escludere dal percorso ECPR i pazienti che presentino come ritmo di esordio l'asistolia?

La presenza di ritmo d'esordio defibrillabile è associato ad un miglioramento della prognosi (1, 2). Uno studio retrospettivo europeo sull'ECPR ha dimostrato una sopravvivenza del 24% nei pazienti con primo ritmo defibrillabile rispetto all'11% nei pazienti con primo ritmo non defibrillabile (2).

Uno studio retrospettivo giapponese ha dimostrato la presenza di outcome neurologico favorevole nel 16.7% dei pazienti con primo ritmo defibrillabile rispetto al 3.9% dei pazienti con primo ritmo asistolico (3). Infine, la conversione ad asistolia prima dell'ECPR è associata ad un incremento della mortalità nei pazienti sottoposti ad ECPR (4).

Le linee guida ELSO non includono l'asistolia tra i criteri d'inclusione per ECPR (5).

Sembra consigliabile escludere da percorso ECPR i pazienti con asistolia come ritmo di esordio.

Bibliografia:

1. Debaty, G., Babaz, V., Durand, M., Gaide-Chevronnay, L., Fournel, E., Blancher, M., Bouvaist, H., Chavanon, O., Maignan, M., Bouzat, P., Albaladejo, P., & Labarère, J. (2017). Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 112, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.12.011>
2. Lunz, D., Calabrò, L., Belliato, M., Contri, E., Broman, L. M., Scandroglio, A. M., Patricio, D., Malfertheiner, M., Creteur, J., Philipp, A., Taccone, F. S., & Pappalardo, F. (2020). Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiac arrest: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 973–982. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05926-6>
3. Inoue, A., Hifumi, T., Sakamoto, T., Okamoto, H., Kunikata, J., Yokoi, H., Sawano, H., Egawa, Y., Kato, S., Sugiyama, K., Bunya, N., Kasai, T., Ijuin, S., Nakayama, S., Kanda, J., Kanou, S., Takiguchi, T., Yokobori, S., Takada, H., ... Shimazaki, J. (2022). Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adult patients with out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective large cohort multicenter study in Japan. *Critical Care*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03998-y>
4. Maeda, K., Inoue, A., Kuroda, Y., Inoue, F., Suga, M., Ijuin, S., Kai, S., Koga, T., Igarashi, N., Matsuyama, S., Kawase, T., Ishihara, S., Naitou, H., & Nakayama, S. (2021). Association Between Converting Asystole from Initial Shockable ECG Rhythm Before Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation and Outcome. *Shock, Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001727>
5. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L, Bernard S, Finney SJ, Grunau B, Youngquist ST, McKellar SH, Shinar Z, Bartos JA, Becker LB, Yannopoulos D, B'elohlávek J, Lamhaut L, Pellegrino V. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021 Mar 1;67(3):221-228. doi:0.1097/MAT.0000000000001344.

3 La riduzione dei tempi di low-flow (da inizio RCP a impianto ECPR) riduce la mortalità e migliora l'outcome neurologico dei pazienti da sottoporre a ECPR?

Il tempo di low-flow condiziona la sopravvivenza e l'outcome neurologico dei pazienti con arresto cardiaco candidati ad ECPR (1, 2, 3).

Maekawa e colleghi hanno dimostrato l'assenza di sopravvissuti nella loro popolazione di ECPR per tempi di low-flow > 66' (4), dati concordi a quelli ottenuti da Yukawa e colleghi (5). Analogamente, uno studio condotto a Taiwan ha individuato un tempo di low-flow di 60' come miglior cut-off (6). Ad oggi non esiste un tempo di low-flow universalmente accettato, tuttavia, tempi di basso flusso superiori ai 65'-70' sembrano associati ad una riduzione della possibilità di ottenere un outcome neurologico favorevole (7).

Il tempo da arresto cardiaco ad ECMO-start è considerato pertanto un possibile criterio di esclusione da percorso ECPR (7).

Le linee guida ELSO (8) inseriscono un tempo dall'arresto all'ECMO-start di 60' tra i criteri di inclusione ammesso che non siano presenti altri fattori prognostici favorevoli: periodi di ROSC intermittente pre-ECMO, ipotermia pre-arresto o segni vitali durante la rianimazione cardiopolmonare convenzionale.

Bibliografia:

1. Otani, T., Sawano, H., Natsukawa, T., Nakashima, T., Oku, H., Gon, C., Takahagi, M., & Hayashi, Y. (2018). Low-flow time is associated with a favorable neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrest patients resuscitated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Journal of Critical Care*, 48, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.08.006>
2. Wengenmayer, T., Rombach, S., Ramshorn, F., Biever, P., Bode, C., Duerschmied, D., & Staudacher, D. L. (2017). Influence of low-flow time on survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). *Critical Care*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1744-8>
3. Ko, R.-E., Ryu, J.-A., Cho, Y. H., Sung, K., Jeon, K., Suh, G. Y., Park, T. K., Lee, J. M., Song, Y. B., Hahn, J.-Y., Choi, J.-H., Choi, S.-H., Gwon, H.-C., Carriere, K. C., Ahn, J., & Yang, J. H. (2020). The differential neurologic prognosis of low-flow time according to the initial rhythm in patients who undergo extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, 148, 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.01.015>
4. Maekawa, K., Tanno, K., Hase, M., Mori, K., & Asai, Y. (2013). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest of Cardiac Origin. *Critical Care Medicine*, 41(5), 1186–1196. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31827ca4c8>
5. Yukawa, T., Kashiura, M., Sugiyama, K., Tanabe, T., & Hamabe, Y. (2017). Neurological outcomes and duration from cardiac arrest to the initiation of extracorporeal membrane oxygenation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0440-7>
6. Chen, Y.-S., Chao, A., Yu, H.-Y., Ko, W.-J., Wu, I.-H., Chen, R. J.-C., Huang, S.-C., Lin, F.-Y., & Wang, S.-S. (2003). Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(2), 197–203.
7. Organization, E. L. S., Shinar, Z., & Badulak, J. (2021). *ECPR and Resuscitative ECMO: A Detailed Look at Emergent Extracorporeal Life Support*. Extracorporeal Life Support Organization.
8. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L, Bernard S, Finney SJ, Grunau B, Youngquist ST, McKellar SH, Shinar Z, Bartos JA, Becker LB, Yannopoulos D, Bělohávek J, Lamhaut L, Pellegrino V. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* 2021 Mar 1;67(3):221-228. doi:10.1097/MAT.0000000000001344.

3.1 E' opportuno definire il criterio di refrattarietà dell'AC, al fine di ridurre il tempo di stazionamento sul luogo dell'AC da parte del team di emergenza territoriale?

La definizione di “refrattarietà” dell'arresto cardiaco sembra cruciale per ottimizzare il percorso di ECPR. Nelle fasi iniziali dell'arresto cardiaco i rischi ECPR-correlati sovrastano i benefici, tuttavia, con il passare del tempo, la bilancia del rapporto rischio/beneficio si sposta a favore del supporto extracorporeo (1). I tre trial randomizzati, ad oggi disponibili, definiscono il criterio di refrattarietà dell'arresto cardiaco (2, 3, 4).

Tuttavia, non esiste un criterio di refrattarietà universalmente accettato. Il trial ARREST (2) definisce la refrattarietà come assenza di ROSC dopo 3 DC shock, il trial Prague OHCA (3) come assenza di ROSC dopo 5' di ALS ed infine il trial INCEPTION (4) come assenza di ROSC dopo 15' di ALS.

Una recente metanalisi (5) ha evidenziato come la definizione di refrattarietà sia in grado di avere un impatto sull'outcome. Infatti, Koen e colleghi hanno dimostrato che nei protocolli ECPR in cui la refrattarietà è definita come assenza di ROSC dopo 10' di ALS si presenti una sopravvivenza con outcome neurologico favorevole del 26.7% contro il 14.5% nei protocolli che utilizzano un criterio di refrattarietà meno restrittivo (tra i 15' ed i 30').

Sembra necessario definire la “refrattarietà” dell'arresto cardiaco all'interno di un protocollo ECPR.

I valori consigliati per identificare come refrattario un AC sono 10-15 minuti dall'avvio delle manovre rianimatorie.

Bibliografia:

1. Abrams, D., MacLaren, G., Lorusso, R., Price, S., Yannopoulos, D., Vercaemst, L., Bělohávek, J., Taccone, F. S., Aissaoui, N., Shekar, K., Garan, A. R., Uriel, N., Tonna, J. E., Jung, J. S., Takeda, K., Chen, Y.-S., Slutsky, A. S., Combes, A., & Brodie, D. (2021). Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults: evidence and implications. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06514-y>
2. Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A., Collins, G., Zhang, L., Kalra, R., Kosmopoulos, M., John, R., Shaffer, A., Frascione, R. J., Wesley, K., Conterato, M., Biros, M., Tolar, J., & Aufderheide, T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies

- for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32338-2)
3. Belohlavek, J., Smalcova, J., Rob, D., Franek, O., Smid, O., Pokorna, M., Horák, J., Mrazek, V., Kovarnik, T., Zemanek, D., Kral, A., Havranek, S., Kavalkova, P., Kompelentova, L., Tomková, H., Mejsstrik, A., Valasek, J., Peran, D., Pekara, J., ... Skalická, H. (2022). Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*, 327(8), 737. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1025>
 4. Suverein, M. M., Delnoij, T. S. R., Lorusso, R., Brandon Bravo Bruinsma, G. J., Otterspoor, L., Elzo Kraemer, C. V., Vlaar, A. P. J., van der Heijden, J. J., Scholten, E., den Uil, C., Jansen, T., van den Bogaard, B., Kuijpers, M., Lam, K. Y., Montero Cabezas, J. M., Driessen, A. H. G., Rittersma, S. Z. H., Heijnen, B. G., Dos Reis Miranda, D., ... van de Poll, M. C. G. (2023). Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 388(4), 299–309. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204511>
 5. Koen, J. J., Nathanaël, T., & Philippe, D. (2020). A systematic review of current ECPR protocols. A step towards standardisation. *Resuscitation Plus*, 3, 100018. <https://doi.org/10.1016/j.resplu.2020.100018>

3.2 E' indicato escludere dal percorso ECPR pazienti in cui l'ECPR start sia superiore a 60 minuti?

Nei protocolli dei tre RCT sull'argomento è proposto un tempo massimo di trasferimento presso l'ospedale in grado di impiantare ECPR di 30-60 minuti (1, 2, 3).

Maekawa e colleghi hanno dimostrato l'assenza di sopravvissuti nella loro popolazione di ECPR per tempi di low-flow > 66' (4), dati concordi a quelli ottenuti da Yukawa e colleghi (5). Analogamente, uno studio condotto a Taiwan ha individuato un tempo di low-flow di 60' come miglior cut-off (6).

Uno studio sul registro coreano dell'arresto cardiaco, in un'analisi di comparazione propensity matched per il tempo, ha dimostrato una significativa differenza di sopravvivenza con buon recupero neurologico solo per tempi di avvio ECPR inferiori a 45', ma non per tutta la popolazione sottoposta a ECPR (7).

Ad oggi non esiste un tempo di low-flow universalmente accettato, tuttavia, tempi di basso flusso superiori ai 65'-70' sembrano associati ad una riduzione della possibilità di ottenere un outcome neurologico favorevole (8).

Il tempo da arresto cardiaco ad ECMO-start è considerato pertanto un possibile criterio di esclusione da percorso ECPR (8).

Le linee guida ELSO (9) inseriscono un tempo dall'arresto all'ECMO-start di 60' tra i criteri di inclusione ammesso che non siano presenti altri fattori prognostici favorevoli: periodi di ROSC intermittente pre-ECMO, ipotermia pre-arresto o segni vitali durante la rianimazione cardiopolmonare convenzionale.

E' consigliabile avviare il supporto ECPR entro 60 minuti dall'AC. Tuttavia, questo va considerato come il limite massimo temporale, perché sembra esserci correlazione inversa fra tempo di avvio del supporto circolatorio ed outcome, per cui i minimi tempi possibili sono consigliabili.

Bibliografia:

1. Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A., Collins, G., Zhang, L., Kalra, R., Kosmopoulos, M., John, R., Shaffer, A., Frascione, R. J., Wesley, K., Conterato, M., Biros, M., Tolar, J., & Aufderheide, T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32338-2)
2. Belohlavek, J., Smalcova, J., Rob, D., Franek, O., Smid, O., Pokorna, M., Horák, J., Mrazek, V., Kovarnik, T., Zemanek, D., Kral, A., Havranek, S., Kavalkova, P., Kompelentova, L., Tomková, H., Mejsstrik, A., Valasek, J., Peran, D., Pekara, J., ... Skalická, H. (2022). Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*, 327(8), 737. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1025>
3. Suverein, M. M., Delnoij, T. S. R., Lorusso, R., Brandon Bravo Bruinsma, G. J., Otterspoor, L., Elzo Kraemer, C. V., Vlaar, A. P. J., van der Heijden, J. J., Scholten, E., den Uil, C., Jansen, T., van den Bogaard, B., Kuijpers, M., Lam, K. Y., Montero Cabezas, J. M., Driessen, A. H. G., Rittersma, S. Z. H., Heijnen, B. G., Dos Reis Miranda, D., ... van de Poll, M. C. G. (2023). Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 388(4), 299–309. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204511>
4. Maekawa, K., Tanno, K., Hase, M., Mori, K., & Asai, Y. (2013). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest of Cardiac Origin. *Critical Care Medicine*, 41(5), 1186–1196. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31827ca4c8>
5. Yukawa, T., Kashiura, M., Sugiyama, K., Tanabe, T., & Hamabe, Y. (2017). Neurological outcomes and duration from cardiac arrest to the initiation of extracorporeal membrane oxygenation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0440-7>
6. Chen, Y.-S., Chao, A., Yu, H.-Y., Ko, W.-J., Wu, I.-H., Chen, R. J.-C., Huang, S.-C., Lin, F.-Y., & Wang, S.-S. (2003). Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(2), 197–203.

7. Choi Y, Park JH, Jeong J, Kim YJ, Song KJ, Shin SD. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for adult out-of-hospital cardiac arrest patients: time-dependent propensity score-sequential matching analysis from a nationwide population-based registry. *Crit Care*. 2023 Mar 6;27(1):87. doi: 10.1186/s13054-023-04384-y.
8. Organization, E. L. S., Shinar, Z., & Badulak, J. (2021). ECPR and Resuscitative ECMO: A Detailed Look at Emergent Extracorporeal Life Support. Extracorporeal Life Support Organization.
9. Richardson, A. (C.), Tonna, J. E., Nanjaya, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B'ELOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001344>
10. Wengenmayer T, Rombach S, Ramshorn F, Biever P, Bode C, Duerschmied D, Staudacher DL. Influence of low-flow time on survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). *Crit Care*. 2017 Jun 22;21(1):157. doi: 10.1186/s13054-017-1744-8. PMID: 28637497; PMCID: PMC5480193.

4 La qualità della RCP condiziona sopravvivenza e outcome neurologico nei pazienti da sottoporre a ERCP?

La qualità della RCP è raccomandata per tutti i pazienti con AC (1).

I pazienti destinati a RCP devono essere rianimati secondo i migliori standard di trattamento onde evitare un trattamento futile.

Bibliografia:

1. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djäv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021 Apr;161:115-151. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.010.

4.1 È necessario l'utilizzo del massaggiatore meccanico durante le fasi di soccorso territoriale e trasporto dei pazienti da sottoporre a ECPR?

Non esistono RCT che comparino l'utilizzo dei massaggiatori meccanici per i pazienti sottoposti a ERCP.

Uno studio retrospettivo tedesco che ha comparato 171 pazienti sottoposti ad ECPR, 25 trattati con massaggiatore meccanico e 146 con massaggio manuale, nella fase preospedaliera, ha dimostrato un non significativo vantaggio in termini di sopravvivenza a favore del massaggio manuale (1).

Gli studi esistenti sull'utilizzo dei massaggiatori meccanici in un percorso rianimatorio "tradizionale" non hanno dimostrato superiorità dei massaggiatori in termini di ROSC (2,3), con anche possibile minore efficacia dei massaggiatori meccanici nell'arresto cardiaco intra-ospedaliero (4).

L'utilizzo dei massaggiatori automatici sembra associato a maggiore incidenza di lesioni conseguenti al massaggio (fratture costali, lesioni organi addominali) rispetto al massaggio manuale, anche se senza differenza in lesioni ritenute critiche (5).

Anche nei pazienti sottoposti ad ECPR è riportato un maggior numero di lesioni traumatiche correlate al massaggiatore meccanico (6)

I massaggiatori meccanici sono ragionevolmente consigliati in caso di trasporto, tuttavia senza una dimostrazione di maggiore efficacia anche in questo contesto (7).

Vantaggi di sopravvivenza sembrano identificarsi per tempi di RCP prolungata (7,8).

Dei tre studi randomizzati controllati disponibili per la valutazione di efficacia dell'ECPR, in due i protocolli prevedevano l'uso del massaggiatore meccanico (9, 10), nel terzo l'utilizzo era a discrezione del team intervenuto (11).

Le LG internazionali sull'AC raccomandano di "considerare" l'utilizzo dei massaggiatori meccanici se il massaggio manuale di buona qualità non è eseguibile o compromette la sicurezza dei soccorritori (12).

Non esistono indicazioni di letteratura per considerare l'utilizzo del massaggiatore meccanico superiore al massaggio manuale di buona qualità per i pazienti destinati ad un percorso ECPR. Tuttavia, l'utilizzo del massaggiatore meccanico potrebbe essere raccomandato per aumentare la sicurezza dei soccorritori durante il trasporto e garantire la qualità del massaggio. L'utilizzo dei massaggiatori meccanici sembra associato a maggiori rischi di lesioni di organi toracici ed addominali, per cui queste devono essere indagate e trattate in caso di utilizzo del massaggiatore meccanico.

Bibliografia:

1. Springer A, Dreher A, Reimers J, Kaiser L, Bahlmann E, van der Schalk H, Wohlmuth P, Gessler N, Hassan K, Wietz J, Bein B, Spangenberg T, Willems S, Hakmi S, Tigges E. Prognostic influence of mechanical cardiopulmonary resuscitation on survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest undergoing ECPR on VA-ECMO. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Jan 11;10:1266189. doi: 10.3389/fcvm.2023.1266189. PMID: 38274309; PMCID: PMC10808304.
2. Wang PL, Brooks SC. Mechanical versus manual chest compressions for cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 20;8(8):CD007260. doi: 10.1002/14651858.CD007260.pub4. PMID: 30125048; PMCID: PMC6953326.
3. Sheraton M, Columbus J, Surani S, Chopra R, Kashyap R. Effectiveness of Mechanical Chest Compression Devices over Manual Cardiopulmonary Resuscitation: A Systematic Review with Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *West J Emerg Med*. 2021 Jul 19;22(4):810-819. doi: 10.5811/westjem.2021.3.50932. PMID: 35353993; PMCID: PMC8328162.
4. Kim W, Ahn C, Kim IY, Choi HY, Kim JG, Kim J, Shin H, Moon S, Lee J, Lee J, Cho Y, Lee Y, Shin DG. Prognostic Impact of In-Hospital Use of Mechanical Cardiopulmonary Resuscitation Devices Compared with Manual Cardiopulmonary Resuscitation: A Nationwide Population-Based Observational Study in South Korea. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 27;58(3):353. doi: 10.3390/medicina58030353. PMID: 35334529; PMCID: PMC8954998.
5. Gao Y, Sun T, Yuan D, Liang H, Wan Y, Yuan B, Zhu C, Li Y, Yu Y. Safety of mechanical and manual chest compressions in cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2021 Dec;169:124-135. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.10.028. Epub 2021 Oct 24. PMID: 34699924.
6. Gaisendrees C, Gerfer S, Ivanov B, Sabashnikov A, Merkle J, Luehr M, Schlachtenberger G, Walter SG, Eghbalzadeh K, Kuhn E, Djordjevic I, Wahlers T. Outcomes after mechanical versus manual chest compressions in eCPR patients. *Expert Rev Med Devices*. 2021 Oct;18(10):1023-1028. doi: 10.1080/17434440.2021.1970528. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34424111.
7. Olsen JA, Lerner EB, Persse D, Sterz F, Lozano M Jr, Brouwer MA, Westfall M, van Grunsven PM, Travis DT, Herken UR, Brunborg C, Wik L. Chest compression duration influences outcome between integrated load-distributing band and manual CPR during cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016 Feb;60(2):222-9. doi: 10.1111/aas.12605. Epub 2015 Aug 27. PMID: 26310803.
8. Gessler H, Kurka L, Rauch S, Seewald S, Kulla M, Fischer M. Mechanical chest compression devices under special circumstances. *Resuscitation*. 2022 Oct;179:183-188. doi: 10.1016/j.resuscitation.2022.06.014. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35738309.
9. Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A., Collins, G., Zhang, L., Kalra, R., Kosmopoulos, M., John, R., Shaffer, A., Frascione, R. J., Wesley, K., Conterato, M., Biros, M., Tolar, J., & Aufderheide, T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32338-2)
10. Suverein, M. M., Delnoij, T. S. R., Lorusso, R., Brandon Bravo Bruinsma, G. J., Otterspoor, L., Elzo Kraemer, C. V., Vlaar, A. P. J., van der Heijden, J. J., Scholten, E., den Uil, C., Jansen, T., van den Bogaard, B., Kuijpers, M., Lam, K. Y., Montero Cabezas, J. M., Driessen, A. H. G., Rittersma, S. Z. H., Heijnen, B. G., Dos Reis Miranda, D., ... van de Poll, M. C. G. (2023). Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 388(4), 299–309. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204511>
11. Belohlavek, J., Smalcova, J., Rob, D., Franek, O., Smid, O., Pokorna, M., Horák, J., Mrazek, V., Kovarnik, T., Zemanek, D., Kral, A., Havranek, S., Kavalkova, P., Komelentova, L., Tomková, H., Mejstrik, A., Valasek, J., Peran, D., Pekara, J., ... Skalická, H. (2022). Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*, 327(8), 737. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1025>
12. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djävär T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021 Apr;161:115-151. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.010.

4.2 I pazienti che presentano valori bassi di ETCO₂ durante RCP devono essere esclusi da ECPR?

I valori di ETCO₂ correlano con la qualità del massaggio cardiaco (1).

Valori bassi di ETCO₂ durante RCP sono riconosciuti come indicatore prognostico negativo (2).

Anche nei pazienti sottoposti ad ECPR valori di bassa ETCO₂ durante la fase di RCP pre-supperto sono correlati a ridotta sopravvivenza (3).

Il protocollo di uno dei tre studi RCT sull'efficacia dell'ECMO e altri protocolli pubblicati considerano bassi valori di ETCO₂ come criteri di esclusione (4,5).

Valori di ETCO₂ <10mmHg sono considerati come indicativi di bassa prognosi.

Le LG internazionali sul ACR indicano che esiste correlazione fra ETCO₂ e possibilità di ROSC e sopravvivenza, ma raccomandano di non usare questo unico criterio per sospendere le manovre rianimatorie (6).

Le LG ELSO su ECPR indicano valori di ETCO₂ >10mmHg come criteri di inclusione nel trattamento ECPR (7).

I valori di ETCO₂ oltre a essere utilizzati per verificare e guidare la qualità del massaggio cardiaco, assumono un valore prognostico anche per i pazienti in AC refrattario da sottoporre a ECPR.

Valori di ETCO₂ <10 mmHg dovrebbero essere considerati come possibili fattori di esclusione per avviare il trattamento ECPR.

Bibliografia:

1. Sheak KR, Wiebe DJ, Leary M, Babaeizadeh S, Yuen TC, Zive D, Owens PC, Edelson DP, Daya MR, Idris AH, Abella BS. Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during both in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015 Apr;89:149-54. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.01.026.
2. Smida T, Menegazzi JJ, Crowe RP, Salcido DD, Bardes J, Myers B. The Association of Prehospital End-Tidal Carbon Dioxide with Survival Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Prehosp Emerg Care*. 2024;28(3):478-484. doi: 10.1080/10903127.2023.2262566.
3. Linde L, Mørk SR, Gregers E, Andreassen JB, Lassen JF, Ravn HB, Schmidt H, Riber LP, Thomassen SA, Laugesen H, Eiskjær H, Terkelsen CJ, Christensen S, Tang M, Moeller-Soerensen H, Holmvang L, Kjaergaard J, Hassager C, Møller JE. Selection of patients for mechanical circulatory support for refractory out-of-hospital cardiac arrest. *Heart*. 2023 Jan 11;109(3):216-222. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321405.
4. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray T, A., Collins G, Zhang L, Kalra R, Kosmopoulos M, John R, Shaffer A, Frascione R, J., Wesley K, Conterato M, Biros M, Tolar J, & Aufderheide T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32338-2)
5. Conseil français de réanimation cardiopulmonaire; Société française d'anesthésie et de réanimation; Société française de cardiologie; Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire; Société française de médecine d'urgence; Société française de pédiatrie; Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatriques; Société française de perfusion; Société de réanimation de langue française. Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. French Ministry of Health. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Feb;28(2):182-90. English, French. doi: 10.1016/j.annfar.2008.12.011. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19232884.
6. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djäv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021 Apr;161:115-151. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.010.
7. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L, Bernard S, Finney SJ, Grunau B, Youngquist ST, McKellar SH, Shinar Z, Bartos JA, Becker LB, Yannopoulos D, B'elohlávek J, Lamhaut L, Pellegrino V. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021 Mar 1;67(3):221-228. doi: 10.1097/MAT.0000000000001344.

4.3 I segni emogasanalitici di ipoperfusione, valutati prima dell'impianto ECMO, sono criteri diagnostici di esclusione dal percorso ECPR?

I segni emogasanalitici di scadente ossigenazione o di grave ipoperfusione, in termini di lattati e pH, prelevati all'ingresso in ospedale sono stati indicati come associati a ridotta sopravvivenza e a peggior outcome neurologico.

Questa interpretazione è sostenuta da studi retrospettivi di confronto fra sopravvissuti o non di vari centri che eseguono ECPR (1, 2, 3). Tuttavia, non sono stati identificati valori di cut-off certi, al di sotto del quale il trattamento rianimatorio sia futile.

In una post analisi dell'RCT di Praga, i pazienti con esito neurologico favorevole sottoposti a ECPR presentavano un pH all'ammissione di 11.2(9.2-13.8) vs 14.8 (12.1-17.5) (p<0.001) dei pazienti con outcome neurologico non favorevole. Una differenza non statisticamente significativa veniva riportata per i pazienti del braccio di controllo non sottoposti a ECPR (4).

Nel protocollo riportato nel RCT americano di Yannopoulos (5) sull'utilizzo dell'ECPR è proposto come criterio di esclusione al protocollo ECPR la presenza di 2 o più dei seguenti parametri valutati pre-ECPR start:

- ETCO₂<10 mm Hg
- PaO₂ <50 mm Hg
- lattati >18 mmol/L

Il riscontro di valori emogasanalitici indicanti grave ipossia e ipoperfusione tissutale, in termini di PaO₂, lattati e pH possono essere considerati come fattori prognostici sfavorevoli del trattamento ECPR.

Bibliografia:

1. Okada Y, Kiguchi T, Irisawa T, Yoshiya K, Yamada T, Hayakawa K, Noguchi K, Nishimura T, Ishibe T, Yagi Y, Kishimoto M, Shintani H, Hayashi Y, Sogabe T, Morooka T, Sakamoto H, Suzuki K, Nakamura F, Nishioka N, Matsuyama T, Sado J, Matsui S, Shimazu T, Koike K, Kawamura T, Kitamura T, Iwami T; CRITICAL Study Group Investigators. Association between low pH and unfavorable neurological outcome among out-of-hospital cardiac arrest patients treated by extracorporeal CPR: a prospective observational cohort study in Japan. *J Intensive Care*. 2020 May 11;8:34. doi: 10.1186/s40560-020-00451-6.
2. Kurniawati ER, van Kuijk S, Vranken N, Maessen JG, Weerwind PW. Efficacy of Veno-Arterial Extracorporeal Life Support in Adult Patients with Refractory Cardiogenic Shock. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2022 Jul 21;16:11795484221113988. doi: 10.1177/11795484221113988.

3. Gregers E, Mørk SR, Linde L, Andreassen JB, Smerup M, Kjærgaard J, Møller-Sørensen PH, Holmvang L, Christensen S, Terkelsen CJ, Tang M, Møller JE, Lassen JF, Schmidt H, Riber LP, Winther-Jensen M, Thomassen S, Laugesen H, Hassager C, Sørensen H. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a national study on the association between favourable neurological status and biomarkers of hypoperfusion, inflammation, and organ injury. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022 Nov 30;11(11):808-817. doi: 10.1093/ehjacc/zuac135.
4. Dusik M, Rob D, Smalcova J, Havranek S, Karasek J, Smid O, Brodská HL, Kavalková P, Hupčich M, Bakker J, Belohlávek J. Serum lactate in refractory out-of-hospital cardiac arrest: Post-hoc analysis of the Prague OHCA study. *Resuscitation*. 2023 Nov;192:109935. doi: 10.1016/j.resuscitation.2023.109935.
5. Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A., Collins, G., Zhang, L., Kalra, R., Kosmopoulos, M., John, R., Shaffer, A., Frascione, R. J., Wesley, K., Conterato, M., Biros, M., Tolar, J., & Aufderheide, T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32338-2)

4.4 L'intubazione tracheale è superiore rispetto all'inserimento di un presidio sovraglottico nel paziente per cui è indicato ECPR?

Gli studi condotti sulla popolazione con arresto cardiaco extraospedaliero non hanno dimostrato una superiorità dell'intubazione oro-tracheale (IOT) rispetto ai presidi sovraglottici (SGA) né in termini di ROSC (1) né di outcome a 30 o 180 giorni (2, 3).

Allo stato attuale un solo studio sulla popolazione ECPR ha dimostrato una superiorità dell'IOT in termini di sopravvivenza e di outcome neurologico favorevole (4). Tuttavia, nello studio olandese di Suverein et al., uno dei 3 RCT sull'ECPR, il protocollo consigliava l'inserimento di SGA (5).

Non esistono sufficienti evidenze per raccomandare l'intubazione oro-tracheale al posto dei presidi sovraglottici per i pazienti con percorso ECPR

Bibliografia:

1. Lee, A.-F., Chien, Y.-C., Lee, B.-C., Yang, W.-S., Wang, Y.-C., Lin, H.-Y., Huang, E. P.-C., Chong, K.-M., Sun, J.-T., Huei-Ming, M., Hsieh, M.-J., & Chiang, W.-C. (2022). Effect of Placement of a Supraglottic Airway Device vs Endotracheal Intubation on Return of Spontaneous Circulation in Adults With Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Taipei, Taiwan. *JAMA Network Open*, 5(2), Articolo e2148871. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.48871>
2. Bengert, J. R., Kirby, K., Black, S., Brett, S. J., Clout, M., Lazaroo, M. J., Nolan, J. P., Reeves, B. C., Robinson, M., Scott, L. J., Smartt, H., South, A., Stokes, E. A., Taylor, J., Thomas, M., Voss, S., Wordsworth, S., & Rogers, C. A. (2018). Effect of a Strategy of a Supraglottic Airway Device vs Tracheal Intubation During Out-of-Hospital Cardiac Arrest on Functional Outcome. *JAMA*, 320(8), 779. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11597>
3. Bengert, J. R., Lazaroo, M. J., Clout, M., Voss, S., Black, S., Brett, S. J., Kirby, K., Nolan, J. P., Reeves, B. C., Robinson, M., Scott, L. J., Smartt, H., South, A., Taylor, J., Thomas, M., Wordsworth, S., & Rogers, C. A. (2020). Randomized trial of the i-gel supraglottic airway device versus tracheal intubation during out of hospital cardiac arrest (AIRWAYS-2): Patient outcomes at three and six months. *Resuscitation*, 157, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.026>
4. Bartos, J. A., Clare Agdamag, A., Kalra, R., Nutting, L., Frascione, R. J., Burnett, A., Vuljaj, N., Lick, C., Tanghe, P., Quinn, R., Simpson, N., Peterson, B., Haley, K., Sipprell, K., & Yannopoulos, D. (2023). Supraglottic Airway Devices are Associated with Asphyxial Physiology After Prolonged CPR in Patients with Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest Presenting for Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation*, 109769. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2023.109769>
5. Suverein, M. M., Delnoij, T. S. R., Lorusso, R., Brandon Bravo Bruinsma, G. J., Otterspoor, L., Elzo Kraemer, C. V., Vlaar, A. P. J., van der Heijden, J. J., Scholten, E., den Uil, C., Jansen, T., van den Bogaard, B., Kuijpers, M., Lam, K. Y., Montero Cabezas, J. M., Driessen, A. H. G., Rittersma, S. Z. H., Heijnen, B. G., Dos Reis Miranda, D., ... van de Poll, M. C. G. (2023). Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 388(4), 299–309. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204511>

4.5 E' raccomandato ridurre la dose complessiva di adrenalina somministrata durante la RCP nei pazienti con AC refrattario che accedono a percorso ECPR?

La somministrazione di adrenalina nell'arresto cardiaco ha dimostrato un incremento della possibilità di ROSC e di sopravvivenza (1).

Le LG internazionali sull'ACR raccomandano la somministrazione di 1 mg di adrenalina da ripetere ogni 3-5 minuti, senza una dose tetto. (2).

Tuttavia, il trial randomizzato controllato in doppio cieco PARAMEDIC2 (3) ha riportato che l'aumento della sopravvivenza, nel gruppo trattato con adrenalina, era solo a carico della quota di pazienti con severa

compromissione neurologica, mentre per quanto riguardava i pazienti con buon outcome neurologico non c'era differenza fra il gruppo trattato con adrenalina rispetto al gruppo che aveva ricevuto il placebo.

Inoltre, l'adrenalina potrebbe avere un effetto controproducente se somministrata precocemente nei pazienti con ritmo defibrillabile, riducendo la sopravvivenza e la possibilità di dimissione con outcome neurologico favorevole (4).

Nel 2017 uno studio su animali trattati con ECPR ha dimostrato che l'adrenalina non modifica la sopravvivenza e determina livelli più elevati di lattati dopo l'ECMO-start (5). Un recente studio ha dimostrato come una dose cumulativa di adrenalina superiore ai 3 mg durante l'arresto cardiaco si associ ad un outcome neurologico sfavorevole nei pazienti sottoposti ad ECPR (6). Alla luce di questi dati alcuni centri ECPR hanno inserito una dose cumulativa limite di adrenalina all'interno dei protocolli ECPR (7).

Nonostante le attuali LG sulla RCP continuino a raccomandare l'uso dell'adrenalina ogni 3-5 minuti, senza una dose tetto, un importante RCT ha dimostrato che i benefici dell'adrenalina rispetto al non somministrarla sono molto limitati.

Studi di bassa qualità indicano che limitare a 3 mg la dose di adrenalina può essere utile nei pazienti destinati a ECPR.

Pertanto, limitare la dose totale di adrenalina pre-ECMO sembra ragionevole, e non sembra associato a perdita di possibilità terapeutiche.

Bibliografia:

1. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djäv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021 Apr;161:115-151. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.010.
2. Hagihara, A., Hasegawa, M., Abe, T., Nagata, T., Wakata, Y., & Miyazaki, S. (2012). Prehospital Epinephrine Use and Survival Among Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*, 307(11), 1161. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.294>
3. Perkins, G. D., Ji, C., Deakin, C. D., Quinn, T., Nolan, J. P., Scamper, C., Regan, S., Long, J., Slowther, A., Pocock, H., Black, J. J. M., Moore, F., Fothergill, R. T., Rees, N., O'Shea, L., Docherty, M., Gunson, I., Han, K., Charlton, K., ... Lall, R. (2018). A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 379(8), 711–721. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1806842>
4. Evans, E., Swanson, M. B., Mohr, N., Boulos, N., Vaughan-Sarrazin, M., Chan, P. S., & Girotra, S. (2021). Epinephrine before defibrillation in patients with shockable in-hospital cardiac arrest: propensity matched analysis. *BMJ*, Articolo e066534. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066534>
5. Bartos, J. A., Voicu, S., Matsuura, T. R., Tsangaris, A., Sideris, G., Oestreich, B. A., George, S. A., Olson, M., Shekar, K. C., Rees, J. N., Carlson, K., Sebastian, P., McKnite, S., Raveendran, G., Aufderheide, T. P., & Yannopoulos, D. (2017). Role of Epinephrine and Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Management of Ischemic Refractory Ventricular Fibrillation. *JACC: Basic to Translational Science*, 2(3), 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2017.02.003>
6. García, S. I., Seelhammer, T. G., Saddoughi, S. A., Finch, A. S., Park, J. G., & Wieruszewski, P. M. (2024). Cumulative epinephrine dose during cardiac arrest and neurologic outcome after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *The American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2024.03.013>
7. Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A., Collins, G., Zhang, L., Kalra, R., Kosmopoulos, M., John, R., Shaffer, A., Frascione, R. J., Wesley, K., Conterato, M., Biro, M., Tolar, J., & Aufderheide, T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816.

5 E' necessario che i pazienti da sottoporre a trattamento ECPR siano trasferiti dal territorio verso un ospedale con competenze ECMO?

Il trattamento ECPR è in tutto e per tutto un trattamento ECMO, per di più inserito in un contesto di emergenza e con limitata finestra temporale (max 60 minuti dall'AC).

Il trattamento dei pazienti con ECMO per AC è complesso e richiede specifiche competenze e specialistiche. Pertanto, il trattamento ECPR è raccomandato in centri di alta specialità che permettano l'avvio del trattamento in tempi rapidi e con adeguata sicurezza.

Il volume di casi/anni di un centro è associato ad una significativa riduzione della mortalità (1). Un'analisi dei dati del registro ELSO nel periodo 2008-2019 (7488 pazienti) ha evidenziato un aumento significativo della sopravvivenza nei centri che eseguono almeno 12 ECPR/anno rispetto a centri con volume inferiore (2).

Inoltre, i centri ECPR necessitano di una cardiologia interventistica disponibile 24/7. L'accesso rapido alla coronarografia ha dimostrato di migliorare l'outcome nei pazienti con arresto cardiaco refrattario trattati con supporto extracorporeo (3, 4, 5).

Bibliografia:

1. Low, C. J. W., Ramanathan, K., Ling, R. R., Ho, M. J. C., Chen, Y., Lorusso, R., MacLaren, G., Shekar, K., & Brodie, D. (2023). Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with cardiac arrest: a comparative meta-analysis and trial sequential analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00137-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00137-6)
2. Tonna, J. E., Selzman, C. H., Bartos, J. A., Presson, A. P., Ou, Z., Jo, Y., Becker, L., Youngquist, S. T., Thiagarajan, R. R., Johnson, M. A., Rycus, P., & Keenan, H. T. (2022). The Association of Modifiable Postresuscitation Management and Annual Case Volume With Survival After Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *Critical Care Explorations*, 4(7). <https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000733>
3. Organization, E. L. S., Shinar, Z., & Badulak, J. (2021). *ECPR and Resuscitative ECMO: A Detailed Look at Emergent Extracorporeal Life Support*. Extracorporeal Life Support Organization
4. Rob, D., Kavalkova, P., Smalcova, J., Kral, A., Kovarnik, T., Zemanek, D., Franěk, O., Smid, O., Havranek, S., Linhart, A., & Belohlavek, J. (2022). Coronary angiography and percutaneous coronary intervention in cardiac arrest patients without return of spontaneous circulation. *Resuscitation*. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.03.027>
5. Yannopoulos, D., Bartos, J. A., Raveendran, G., Conterato, M., Frascione, R. J., Trembley, A., John, R., Connett, J., Benditt, D. G., Lurie, K. G., Wilson, R. F., & Aufderheide, T. P. (2017). Coronary Artery Disease in Patients With Out-of-Hospital Refractory Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(9), 1109–1117. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.059>

5.1 E' necessaria la disponibilità immediata del team d'impianto ECMO al momento dell'ammissione del paziente da sottoporre a ECPR?

L'accesso precoce alla perfusione extracorporea è strettamente associato alla sopravvivenza. Pertanto, la presenza di un team ECMO all'arrivo del paziente riduce i tempi di low-flow. La presenza di un team ECMO già pronto è parte di diversi protocolli ECPR (1, 2) e sembra diffusamente accettato come "time-sparing approach" (3).

In alcuni centri vi è l'indisponibilità 24/7 dell'ECMO team per ECPR che pertanto viene allertato in reperibilità. Tuttavia, alcuni studi, in cui erano inclusi centri con ECPR-team "on call" nelle ore notturne, hanno dimostrato che la presenza di ECPR-team sul posto nelle ore diurne migliora l'outcome (4). Simili dati hanno portato ad includere l'orario di arresto cardiaco tra i criteri nello score RESCUE-IHCA (5).

Non ci sono studi di confronto tra centri con disponibilità 24/7 di ECPR-team e centri con presenza di ECPR-team on call nelle ore notturne o nei giorni festivi. Tuttavia, se l'impiego di personale 24/7 può determinare un aumento dei costi, l'effetto positivo sulla sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad ECPR in ospedali con ECPR-team sempre disponibile potrebbe avere un ruolo positivo nel rapporto costo-beneficio, attraverso un miglioramento dell'outcome.

La presenza di un ECMO team pronto all'arrivo del paziente sembra necessaria per ridurre i tempi di accesso alla perfusione extracorporea, e sembra garantire risultati superiori rispetto a modelli di attivazione di personale reperibile.

Bibliografia:

1. Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A., Collins, G., Zhang, L., Kalra, R., Kosmopoulos, M., John, R., Shaffer, A., Frascione, R. J., Wesley, K., Conterato, M., Biros, M., Tolar, J., & Aufderheide, T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32338-2)
2. Belohlavek, J., Smalcova, J., Rob, D., Franek, O., Smid, O., Pokorna, M., Horák, J., Mrazek, V., Kovarnik, T., Zemanek, D., Kral, A., Havranek, S., Kavalkova, P., Kompelentova, L., Tomková, H., Mejstrik, A., Valasek, J., Peran, D., Pekara, J., ... Skalická, H. (2022). Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*, 327(8), 737. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1025>
3. Organization, E. L. S., Shinar, Z., & Badulak, J. (2021). *ECPR and Resuscitative ECMO: A Detailed Look at Emergent Extracorporeal Life Support*. Extracorporeal Life Support Organization.
4. Shirakawa, K., Matsuoka, Y., Yamamoto, Y., Inoue, A., Takahashi, R., Yamada, Y., Ariyoshi, K., Hifumi, T., Sakamoto, T., & Kuroda, Y. (2023). Neurologic outcome and location of cardiac arrest in out-of-hospital cardiac arrest patients who underwent extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A multicentre retrospective cohort in Japan. *Resuscitation Plus*, 16, 100468. <https://doi.org/10.1016/j.resplu.2023.100468>
5. Tonna, J. E., Selzman, C. H., Girotra, S., Presson, A. P., Thiagarajan, R. R., Becker, L. B., Zhang, C., Rycus, P., & Keenan, H. T. (2022). Resuscitation Using ECPR During In-Hospital Cardiac Arrest (RESCUE-IHCA) Mortality Prediction Score and External Validation. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 15(3), 237–247. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.09.032>

5.2 E' necessaria la presenza della cardiocirurgia in un centro che ammette pazienti per trattamento ECPR?

La presenza di personale in grado di eseguire accesso chirurgico ai vasi femorali sembra un requisito necessario per un programma di ECPR (1, 2). Tuttavia, il ricorso a tecniche “ibride” sembra fattibile e sicuro anche per personale “non-chirurgico” (3). La possibilità di tecniche percutanee ed ibride ha permesso, nelle esperienze pubblicate da altri centri, di avviare protocolli ECPR anche in centri non dotati di cardiocirurgia (4) o direttamente sul territorio (5, 6).

Tuttavia, il trattamento intensivo dei pazienti in EVMO veno-arterioso può necessitare di trattamenti complessi per permettere l’unloading del cuore che prevedono anche procedure cardiocirurgiche (7,8).

Inoltre, alcune complicanze del trattamento ECMO, quali il tamponamento cardiaco da rottura di parete cardiaca, possono necessitare di trattamento cardiocirurgico di emergenza (9).

Uno studio retrospettivo osservazionale del Massachusetts General Hospital ha riportato che l’introduzione di un team ECMO per la gestione dei pazienti in ECMO composto da varie figure, fra cui un cardiocirurgo e un perfusionista, ha determinato un incremento della sopravvivenza (10).

Il cardiocirurgo è presente nel team ECMO mobile dell’Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi (11).

Non è possibile dare una raccomandazione definitiva sulla necessità di una cardiocirurgia per implementare un protocollo ECPR.

Tuttavia, se l’impianto del trattamento ECPR e la fase di cannulazione non sembrano necessitare di una specifica presenza della figura del cardiocirurgo, interventi cardiocirurgici possono essere necessari per la gestione di complicanze e per stabilizzare il paziente in ECPR.

Bibliografia:

1. Organization, E. L. S., Shinar, Z., & Badulak, J. (2021). *ECPR and Resuscitative ECMO: A Detailed Look at Emergent Extracorporeal Life Support*. Extracorporeal Life Support Organization
2. Richardson, A. (C.), Tonna, J. E., Nanjaya, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B’ELOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001344>
3. Lamhaut L, Hutin A, Dagron C, Baud F, An K, Carli P. A new hybrid technique for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for use by nonsurgeons. *Emergencias*. 2021 Abr;33(2):156-157. English, Spanish. PMID: 33750062
4. Condella, A., Simpson, N. S., Bilodeau, K. S., Stewart, B., Mandell, S., Taylor, M., Heather, B., Bulger, E., Johnson, N. J., & Prekker, M. E. (2024). Implementation of Extracorporeal CPR Programs for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Another Tale of Two County Hospitals. *Annals of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2024.01.005>
5. Lamhaut, L., Hutin, A., Puymirat, E., Jouan, J., Raphaelen, J.-H., Jouffroy, R., Jaffry, M., Dagron, C., An, K., Dumas, F., Marijon, E., Bougouin, W., Tourtier, J.-P., Baud, F., Jouven, X., Danchin, N., Spaulding, C., & Carli, P. (2017). A Pre-Hospital Extracorporeal Cardio Pulmonary Resuscitation (ECPR) strategy for treatment of refractory out hospital cardiac arrest: An observational study and propensity analysis. *Resuscitation*, 117, 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.04.014>
6. Singer, B., Reynolds, J. C., Lockey, D. J., & O’Brien, B. (2018). Pre-hospital extra-corporeal cardiopulmonary resuscitation. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0489-y>
7. Schrage B, Sundermeyer J, Blankenberg S, Colson P, Eckner D, Eden M, Eitel I, Frank D, Frey N, Graf T, Kirchhof P, Kupka D, Landmesser U, Linke A, Majunke N, Mangner N, Maniuc O, Mierke J, Möbius-Winkler S, Morrow DA, Mourad M, Nordbeck P, Orban M, Pappalardo F, Patel SM, Pauschinger M, Pazzanese V, Radakovic D, Schulze PC, Scherer C, Schwinger RHG, Skurk C, Thiele H, Varshney A, Wechsler L, Westermann D. Timing of Active Left Ventricular Unloading in Patients on Venoaerterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *JACC Heart Fail*. 2023 Mar;11(3):321-330. doi: 10.1016/j.jchf.2022.11.005. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36724180.
8. Ezad SM, Ryan M, Donker DW, Pappalardo F, Barrett N, Camporota L, Price S, Kapur NK, Perera D. Unloading the Left Ventricle in Venoaerterial ECMO: In Whom, When, and How? *Circulation*. 2023 Apr 18;147(16):1237-1250. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062371. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37068133; PMCID: PMC10217772.
9. Basílio C, Anders M, Rycus P, Paiva JA, Roncon-Albuquerque R Jr. Cardiac Tamponade Complicating Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Extracorporeal Life Support Organization Registry Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024 Mar;38(3):731-738. doi: 10.1053/j.jvca.2023.12.027. Epub 2023 Dec 23. PMID: 38233245.
10. Dalia AA, Ortoleva J, Fiedler A, Villavicencio M, Shelton K, Cudemus GD. Extracorporeal Membrane Oxygenation Is a Team Sport: Institutional Survival Benefits of a Formalized ECMO Team. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Apr;33(4):902-907. doi: 10.1053/j.jvca.2018.06.003.
11. Cianchi G, Lazzeri G, Bonizzoli M, Batacchi S, Cozzolino M, Ciapetti M, Bernardo P, Franci A, Chiostrì M, Peris A. The 8-Year Experience of the Florence Referral ECMO Center and Retrieval Team for Acute Respiratory Failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Jun;32(3):1142-1150. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.018.

5.3 E’ necessaria la presenza del tecnico di perfusione extracorporea in un centro che ammetta pazienti per trattamento ECPR?

Non esistono, allo stato attuale, evidenze a sostegno della necessità di tecnici perfusionisti per l'implementazione di un protocollo ECPR. L'ECPR sul territorio o in centri senza tecnici perfusionisti si è dimostrato sicuro ed efficace (1, 2, 3). Tuttavia, in ogni programma ECMO sembra necessaria l'identificazione e probabilmente la certificazione di figure specializzate nella gestione delle componenti del circuito ECMO (4).

Uno studio retrospettivo osservazionale del Massachusetts General Hospital, ha riportato che l'introduzione di un team ECMO composto da varie figure, fra cui un cardiocirurgo e un perfusionista per la gestione dei pazienti in ECMO, determini un incremento della sopravvivenza (5).

L'utilizzo di perfusionisti come "ECMO specialist" è sicuro ed efficace (6).

Il tecnico di perfusione cardiaca è presente nel team ECMO mobile dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi (7).

Una Survey Australiana e Neozelandese ha evidenziato che il 13% dei centri ECMO in esame non aveva accesso né al tecnico perfusionista né alla cardiocirurgia (8).

Un percorso ECMO in cui l'"ECMO specialist" era rappresentato da un infermiere specializzato non ha dimostrato variazioni nella sopravvivenza rispetto ad un modello in cui l'"ECMO specialist" era un tecnico perfusionista (9).

Tuttavia, non vi sono dati in merito alla popolazione ECPR.

In Regione Toscana non esistono corsi per la formazione all'assemblaggio, preparazione e gestione dei circuiti ECMO per personale non tecnico di perfusione cardiocircolatoria.

Il tecnico perfusionista è la figura professionale specificatamente preparata per allestire e gestire il circuito ECMO.

In alcune esperienze, riportate in letteratura, la presenza di un tecnico perfusionista non sembra criterio fondamentale per un programma ECPR, soprattutto nella prima fase di impianto in emergenza, in cui, in taluni contesti, potrebbe essere vicariato da personale infermieristico adeguatamente formato.

Tuttavia, nel contesto operativo della Regione Toscana, non essendoci percorsi di formazione certificati per personale non specialistico, la presenza di un tecnico di perfusione cardiocircolatoria, è un requisito necessario per gestire in sicurezza il percorso ECPR.

Bibliografia:

1. Lamhaut, L., Hutin, A., Puymirat, E., Jouan, J., Raphalen, J.-H., Jouffroy, R., Jaffry, M., Dagron, C., An, K., Dumas, F., Marijon, E., Bougouin, W., Tourtier, J.-P., Baud, F., Jouven, X., Danchin, N., Spaulding, C., & Carli, P. (2017). A Pre-Hospital Extracorporeal Cardio Pulmonary Resuscitation (ECPR) strategy for treatment of refractory out hospital cardiac arrest: An observational study and propensity analysis. *Resuscitation*, 117, 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.04.014>
2. Singer, B., Reynolds, J. C., Lockey, D. J., & O'Brien, B. (2018). Pre-hospital extra-corporeal cardiopulmonary resuscitation. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0489-y>
3. Condella, A., Simpson, N. S., Bilodeau, K. S., Stewart, B., Mandell, S., Taylor, M., Heather, B., Bulger, E., Johnson, N. J., & Prekker, M. E. (2024). Implementation of Extracorporeal CPR Programs for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Another Tale of Two County Hospitals. *Annals of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2024.01.005>
4. Riley, J. B., Lucas, M. T., Samolyk, K. A., Reagor, J. A., Timpa, J. G., Pierce, C. N., Preston, T. J., Darling, E. M., Searles, B. E., Longenecker, R. D., Hodge, A. B., Charette, K. A., Groom, R. C., Fitzgerald, D. C., Sleasman, J. R., Alwardt, C. M., Bonadonna, D. K., Shepard, M. P., & Harris, W. E. (2020). Development of the Adult ECMO Specialist Certification Examination. *The Journal of ExtraCorporeal Technology*, 52(2), 96–102. <https://doi.org/10.1051/ject/202052096>
5. Dalia AA, Ortoleva J, Fiedler A, Villavicencio M, Shelton K, Cudemus GD. Extracorporeal Membrane Oxygenation Is a Team Sport: Institutional Survival Benefits of a Formalized ECMO Team. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Apr;33(4):902-907. doi: 10.1053/j.jvca.2018.06.003.
6. Mongero, L., Beck, J., & Charette, K. (2013). Managing the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) circuit integrity and safety utilizing the perfusionist as the "ECMO Specialist". *Perfusion*, 28(6), 552–554. <https://doi.org/10.1177/0267659113497230>
7. Cianchi G, Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Cozzolino M, Ciapetti M, Bernardo P, Franci A, Chiostrì M, Peris A. The 8-Year Experience of the Florence Referral ECMO Center and Retrieval Team for Acute Respiratory Failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Jun;32(3):1142-1150. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.018.
8. Mongero, L., Beck, J., & Charette, K. (2013). Managing the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) circuit integrity and safety utilizing the perfusionist as the "ECMO Specialist". *Perfusion*, 28(6), 552–554. <https://doi.org/10.1177/0267659113497230>
9. Hastings, S. L., Pellegrino, V. A., Prevolos, A., & Salamonsen, R. F. (2008). Survey of adult extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) practice and attitudes among Australian and New Zealand intensivists. *Critical Care and Resuscitation*, 10(1), 42–46. [https://doi.org/10.1016/s1441-2772\(23\)01073-6](https://doi.org/10.1016/s1441-2772(23)01073-6)
10. Dhamija, A., Kakuturu, J., Schauble, D., Hayanga, H. K., Jacobs, J. P., Badhwar, V., & Hayanga, J. W. A. (2021b). Outcome and Cost of Nurse-led versus Perfusionist-led Extracorporeal Membrane Oxygenation. *The Annals of Thoracic Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.04.095>

5.4 E' necessaria la presenza della cardiologia interventistica in un ospedale che ammette pazienti per trattamento ECPR?

La più frequente causa di arresto cardiaco refrattario è la patologia coronarica. L'accesso rapido alla coronarografia ha dimostrato risultati promettenti nei pazienti con arresto cardiaco refrattario trattati con supporto extracorporeo (1, 2, 3). Questo rende la presenza della cardiologia interventistica un requisito fondamentale nel percorso ECPR.

Le linee guida ELSO raccomandano la coronarografia in emergenza in tutti i pazienti sottoposti ad ECPR in assenza di un'ovvia causa non-cardiaca di arresto, indipendentemente dall'età del paziente e dal ritmo d'esordio (5).

Tuttavia, non esistono studi randomizzati che confrontino la coronarografia precoce e ritardata nella popolazione ECPR. Uno studio retrospettivo giapponese riporta una sopravvivenza a 3 mesi e un outcome neurologico favorevole a 30 giorni progressivamente peggiori se il tempo fra arresto e rivascolarizzazione aumentava da 60 a >90 minuti e ancora peggiore nei pazienti in cui la riperfusione era inefficace (6).

La presenza di una cardiologia interventistica e l'accesso precoce alla coronarografia sono condizioni necessarie per un percorso ECPR.

Bibliografia:

1. Organization, E. L. S., Shinar, Z., & Badulak, J. (2021). *ECPR and Resuscitative ECMO: A Detailed Look at Emergent Extracorporeal Life Support*. Extracorporeal Life Support Organization
2. Rob, D., Kavalkova, P., Smalcova, J., Kral, A., Kovarnik, T., Zemanek, D., Franěk, O., Smid, O., Havranek, S., Linhart, A., & Belohlavek, J. (2022). Coronary angiography and percutaneous coronary intervention in cardiac arrest patients without return of spontaneous circulation. *Resuscitation*. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.03.027>
3. Yannopoulos, D., Bartos, J. A., Raveendran, G., Conterato, M., Frascione, R. J., Trembley, A., John, R., Connett, J., Benditt, D. G., Lurie, K. G., Wilson, R. F., & Aufderheide, T. P. (2017). Coronary Artery Disease in Patients With Out-of-Hospital Refractory Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(9), 1109–1117. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.059>
4. Tonna, J. E., Selzman, C. H., Mallin, M. P., Smith, B. R., Youngquist, S. T., Koliopoulou, A., Welt, F., Stoddard, K. D., Nirula, R., Barton, R., Fair, J. F., Fang, J. C., & McKellar, S. (2017). Development and Implementation of a Comprehensive, Multidisciplinary Emergency Department Extracorporeal Membrane Oxygenation Program. *Annals of Emergency Medicine*, 70(1), 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.10.001>
5. Richardson, A. (. C., Tonna, J. E., Nanjaya, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B'LOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001344>
6. Kuroki N, Abe D, Iwama T, Suzuki K, Sugiyama K, Akashi A, Hamabe Y, Aonuma K, Sato A. Association between delay to coronary reperfusion and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2017 May;114:1-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.02.007.

5.5 Al momento dell'ammissione ospedaliera, i pazienti da sottoporre a trattamento ECPR devono essere ammessi direttamente in sala di emodinamica?

La sede di cannulazione per ECPR è argomento dibattuto, in assenza di forti evidenze di superiorità tra cannulazione in sala di emodinamica o nel dipartimento di emergenza.

Uno studio retrospettivo sul database degli arresti cardiaci in Corea del Sud ha evidenziato una superiorità in termini di sopravvivenza e riduzione dei tempi di low-flow nei pazienti sottoposti ad ECPR nel dipartimento di emergenza rispetto ai pazienti cannulati nella sala di emodinamica (1). Tuttavia, altri studi, come il Trial ARREST (2), hanno evidenziato un elevato successo nella cannulazione direttamente in sala di emodinamica.

Una recente metanalisi (3) ha evidenziato che il 44% degli ECPR erano impiantati nella sala di emodinamica, il 26% nel dipartimento di emergenza ed il restante 22% in siti diversi. Tuttavia, non si dimostrano variazioni statisticamente significative nella sopravvivenza a seconda del sito di impianto dell'ECPR.

Non ci sono, allo stato attuale, criteri che dimostrino una superiorità di uno specifico ambiente rispetto ad un altro per l'avvio dell'ECPR. Il dipartimento d'emergenza e la sala di emodinamica sono considerabili entrambi come luoghi idonei per la cannulazione.

Bibliografia:

1. Kim Y, Park JH, Lee SY, Ro YS, Hong KJ, Song KJ, Shin SD. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation location, coronary angiography and survival in out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 2023 Feb;64:142-149. doi: 10.1016/j.ajem.2022.11.013.
2. Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A., Collins, G., Zhang, L., Kalra, R., Kosmopoulos, M., John, R., Shaffer, A., Frascione, R. J., Wesley, K., Conterato, M., Biros, M., Tolar, J., & Aufderheide, T. P. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10265), 1807–1816.
3. Downing, J., Alfalasi, R., Cardona, S., Fairchild, M., Lowie, B., Chan, C., Powell, E., Pourmand, A., & Tran, Q. K. (2021). How effective is extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) for out-of-hospital cardiac arrest? A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.08.072>

5.6 La cannulazione percutanea è da preferire per il trattamento ECPR?

La via percutanea sembra associata ad una riduzione dei tempi di cannulazione rispetto alla via chirurgica (1).

Un'analisi dei dati del registro ELSO (2) nel periodo 2008-2019 (3575 pazienti) ha dimostrato che per l'ECPR la cannulazione percutanea riduce in modo significativo le complicanze neurologiche severe rispetto alla cannulazione chirurgica (13% versus 19%, $p < 0.001$). Lo studio non ha tuttavia dimostrato una superiorità statisticamente significativa della cannulazione percutanea in termini di infezioni sistemiche, sanguinamenti del sito d'inserzione ed ischemia d'arto.

Invece, dati osservazionali su ECPR ed ECMO Veno-Arterioso hanno dimostrato una riduzione delle complicanze infettive locali (3).

Non esistono studi di comparazione tra cannulazione "ibrida" (che prevede esposizione chirurgica del vaso ma cannulazione su filo guida) e percutanea.

Le linee guida ELSO (5) non consigliano una modalità di cannulazione rispetto all'altra. Tuttavia, evidenziano come la cannulazione chirurgica possa associarsi ad un aumento del rischio di sanguinamento e di infezione del sito di cannulazione.

La cannulazione percutanea sembra da preferire all'approccio chirurgico in quanto associata a tempistiche più rapide e gravata da minori complicanze sia sistemiche che locali. Non è possibile esporre una raccomandazione sull'approccio "ibrido" in quanto non esistono, allo stato attuale, studi di confronto.

Bibliografia:

1. Organization, E. L. S., Shinar, Z., & Badulak, J. (2021). *ECPR and Resuscitative ECMO: A Detailed Look at Emergent Extracorporeal Life Support*. Extracorporeal Life Support Organization.
2. Wang L, Li C, Hao X, Rycus P, Tonna JE, Alexander P, Fan E, Wang H, Yang F, Hou X. Percutaneous cannulation is associated with lower rate of severe neurological complication in femoro-femoral ECPR: results from the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Ann Intensive Care*. 2023 Aug 30;13(1):77. doi: 10.1186/s13613-023-01174-1.
3. Danial, P., Hajage, D., Nguyen, L. S., Mastroianni, C., Demondion, P., Schmidt, M., Bouglé, A., Amour, J., Leprince, P., Combes, A., & Lebreton, G. (2018). Percutaneous versus surgical femoro-femoral veno-arterial ECMO: a propensity score matched study. *Intensive Care Medicine*, 44(12), 2153–2161. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5442-z>
4. Saiyoun, G., Gall, E., Boukantar, M., Fiore, A., Mongardon, N., Masi, P., Bagate, F., Radu, C., Bergoend, E., Mangiameli, A., de Roux, Q., Mekontso Dessap, A., Langeron, O., Folliguet, T., Teiger, E., & Gallet, R. (2022). Percutaneous angio-guided versus surgical veno-arterial ECLS implantation in patients with cardiogenic shock or cardiac arrest. *Resuscitation*, 170, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.11.018>
5. Lamhaut L, Hutin A, Dagron C, Baud F, An K, Carli P. A new hybrid technique for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for use by nonsurgeons. *Emergencias*. 2021 Abr;33(2):156-157. English, Spanish. PMID: 33750062
6. Richardson, A. (C., Tonna, J. E., Nanjaya, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B'LOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001344>

5.7 E' indicato l'utilizzo di protocolli di controllo della temperatura nei pazienti in ECPR per ridurre migliorare l'outcome neurologico?

I trial TTM 1 (1) e TTM 2 (2) hanno depotenziato il ruolo dell'ipotermia terapeutica post-arresto cardiaco.

Il trial TTM 2 ha dimostrato come l'ipotermia profonda non determini vantaggi in termini di outcome rispetto al mantenimento della normotermia nella popolazione con arresto cardiaco extraospedaliero.

Il controllo della temperatura post-arresto cardiaco può essere gravato da un incremento delle complicanze nel caso in cui si adottino protocolli di ipotermia profonda. Il trial TTM 2 ha dimostrato un incremento delle complicanze aritmiche con impatto emodinamico nella popolazione sottoposta ad ipotermia profonda (33°C).

L'efficacia dell'ipotermia in corso di ECPR è stata studiata nel CHEER trial (3) con risultati promettenti, tuttavia in assenza di ulteriori conferme in studi mirati.

Il mantenimento della normotermia sembra consigliabile e necessario in tutta la popolazione di pazienti con stato di coma post-arresto cardiaco, compresa la popolazione ECPR (4, 5).

L'approccio consigliabile sembra quello di garantire una stretta normotermia (< 37.5°C) o una lieve ipotermia (36°C) per almeno 24 ore, mantenendo comunque dopo le 24 ore un attento controllo per evitare la febbre (4, 5).

Le linee guida ELSO (6) consigliano un protocollo di targeted temperature management in tutti i pazienti sottoposti ad ECPR.

E' raccomandato applicare protocolli di monitoraggio della temperatura corporea in tutti i pazienti sottoposti ad ECPR, al fine di garantire la normotermia od una lieve ipotermia (36°C) ed evitare l'insorgenza della febbre.
Ulteriori studi sono necessari per valutare se l'ipotermia profonda abbia indicazione nel paziente in ECPR.

Bibliografia:

1. Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., Erlinge, D., Gasche, Y., Hassager, C., Horn, J., Hovdenes, J., Kjaergaard, J., Kuiper, M., Pellis, T., Stammer, P., Wanscher, M., Wise, M. P., Åneman, A., Al-Subaie, N., Boesgaard, S., Bro-Jeppesen, J., Brunetti, I., ... Friberg, H. (2013). Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 369(23), 2197–2206. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310519>
2. Dankiewicz, J., Cronberg, T., Lilja, G., Jakobsen, J. C., Levin, H., Ullén, S., Rylander, C., Wise, M. P., Oddo, M., Cariou, A., Bělohávek, J., Hovdenes, J., Saxena, M., Kirkegaard, H., Young, P. J., Pelosi, P., Storm, C., Taccone, F. S., Joannidis, M., ... Nielsen, N. (2021). Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 384(24), 2283–2294. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2100591>
3. Stub, D., Bernard, S., Pellegrino, V., Smith, K., Walker, T., Sheldrake, J., Hockings, L., Shaw, J., Duffy, S. J., Burrell, A., Cameron, P., Smit, D. V., & Kaye, D. M. (2015). Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation*, 86, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.010>
4. Organization, E. L. S., Shinar, Z., & Badulak, J. (2021). *ECPR and Resuscitative ECMO: A Detailed Look at Emergent Extracorporeal Life Support*. Extracorporeal Life Support Organization
5. Vincent, J.-L. (A cura di). (2023). *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2023*. Springer Nature Switzerland. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-23005-9>
6. Richardson, A. S. C., Tonna, J. E., Nanjaya, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., Bělohávek, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001344>

5.8 E' indicata la coronarografia precoce nei pazienti con AC refrattario trattati con ECPR?

I pazienti con AC extraospedaliero hanno una elevata prevalenza di coronaropatia significativa, causata da lesioni coronariche acute e trattabili (1).

Soprattutto i pazienti che presentano AC con ritmo defibrillabile (FV/VT senza polso), presentano alta incidenza di coronaropatia (2).

Lo studio coronarico e angioplastica precoce è fortemente raccomandato se il pattern ECG al ROSC mostra elevazione del tratto ST o esiste elevato sospetto di causa cardiaca (3).

Nei pazienti che hanno avuto AC ma non presentano elevazione del tratto ST lo studio coronarografico immediato, non presenta vantaggi (4, 5)

In caso di non elevazione del tratto ST la coronarografia precoce è indicata nel paziente instabile emodinamicamente o elettricamente, con sospetta eziologia cardiaca (6).

In questo contesto un paziente in ECPR è implicitamente instabile e pertanto potrebbe essere opportuno considerare la coronarografia e l'angioplastica precoce.

L'accesso rapido alla cardiologia interventistica sembra in grado di migliorare l'outcome dei pazienti sottoposti ad ECPR (7, 8, 9).

Tuttavia, non esistono studi randomizzati che confrontino la coronarografia precoce e ritardata nella popolazione ECPR. Uno studio retrospettivo giapponese, riporta, in pazienti con accesso all'ECPR molto precoce (<30 minuti dall'AC), una sopravvivenza a 3 mesi e un outcome neurologico favorevole a 30 giorni progressivamente peggiori se il tempo fra arresto e rivascolarizzazione aumentava da 60 a >90 minuti e ancora peggiore nei pazienti in cui la riperfusione era inefficace (9).

Quando l'eziologia cardiaca non è certa, la coronarografia può essere posposta per il tempo necessario a ricercare ed escludere le cause non cardiache, accelerando inoltre l'inizio del trattamento post arresto (es. temperature management).

La TC total body è da considerarsi un intervento alternativo, secondo un algoritmo decisionale intraospedaliero.

Nei casi previsti l'esecuzione della TC prima dell'eventuale coronarografia, può aiutare a identificare lesioni secondarie o primitive dell'arresto che definiscano con certezza una prognosi infausta e quindi prevengano un trattamento cardiologico invasivo non proporzionato per quel paziente.

Le LG ELISO prevedono coronarografia e angioplastica precoce per tutti i pazienti in ECPR a meno che non ci sia una ovvia causa non cardiaca, indipendentemente da età e ritmo di presentazione (10).

L'esecuzione della coronarografia con angioplastica sembra essere indicata per i pazienti in ECPR che presentino alto sospetto di causa cardiaca primitiva per l'arresto cardiaco e che non abbiano alto sospetto di lesioni secondarie all'arresto e alla RCP, in cui il trattamento coronarografico sia futile per chiare lesioni incompatibili con la sopravvivenza negli altri distretti corporei. In caso sia indicata la coronarografia ed eventuale angioplastica è consigliabile eseguire questo intervento nel più breve tempo possibile, posticipando la diagnostica TC dopo l'intervento riperfusivo cardiaco, per massimizzare le possibilità di recupero miocardico.

Bibliografia:

1. Scquizzato T, Sofia R, Gazzato A, Sudano A, Altizio S, Biondi-Zoccai G, Ajello S, Scandroglio AM, Landoni G, Zangrillo A. Coronary angiography findings in resuscitated and refractory out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2023 Aug;189:109869. doi: 10.1016/j.resuscitation.2023.109869.
2. Yannopoulos D, Bartos JA, Aufderheide TP, Callaway CW, Deo R, Garcia S, Halperin HR, Kern KB, Kudenchuk PJ, Neumar RW, Raveendran G; American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee. The Evolving Role of the Cardiac Catheterization Laboratory in the Management of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 19;139(12):e530-e552. doi: 10.1161/CIR.0000000000000630.
3. Nikolaou NI. Coronary angiography after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2023 Jun 1;29(3):186-191. doi: 10.1097/MCC.0000000000001036.
4. Desch S, Freund A, Akin I, Behnes M, Preusch MR, Zelniker TA, Skurk C, Landmesser U, Graf T, Eitel I, Fuernau G, Haake H, Nordbeck P, Hammer F, Felix SB, Hassager C, Kjærgaard J, Fichtlscherer S, Ledwoch J, Lenk K, Joner M, Steiner S, Liebetrau C, Voigt I, Zeymer U, Brand M, Schmitz R, Horstkotte J, Jacobshagen C, Pöss J, Abdel-Wahab M, Lurz P, Jobs A, de Waha S, Olbrich D, Sandig F, König IR, Brett S, Vens M, Klinge K, Thiele H; TOMAHAWK Investigators. Coronary Angiography After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation: One-Year Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023 Sep 1;8(9):827-834. doi: 10.1001/jamacardio.2023.2264.
5. Hamidi F, Anwari E, Spaulding C, Hauw-Berlemont C, Vilfaillot A, Viana-Tejedor A, Kern KB, Hsu CH, Bergmark BA, Qamar A, Bhatt DL, Furtado RHM, Myhre PL, Hengstenberg C, Lang IM, Frey N, Freund A, Desch S, Thiele H, Preusch MR, Zelniker TA. Early versus delayed coronary angiography in patients with out-of-hospital cardiac arrest and no ST-segment elevation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2024 Apr;113(4):561-569. doi: 10.1007/s00392-023-02264-7.
6. Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, Agarwal S, Aronow WS, Timmermans R, Jain D, Cooper HA, Frishman WH, Menon V, Bhatt DL, Abbott JD, Fonarow GC, Panza JA. Trends in Coronary Angiography, Revascularization, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2016 Jan 1;117(1):1-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.006. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26541908.
7. Rob, D., Kavalkova, P., Smalcova, J., Kral, A., Kovarnik, T., Zemanek, D., Franěk, O., Smid, O., Havranek, S., Linhart, A., & Belohlavek, J. (2022). Coronary angiography and percutaneous coronary intervention in cardiac arrest patients without return of spontaneous circulation. *Resuscitation*. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.03.027>
8. Yannopoulos, D., Bartos, J. A., Raveendran, G., Conterato, M., Frascione, R. J., Trembley, A., John, R., Connett, J., Benditt, D. G., Lurie, K. G., Wilson, R. F., & Aufderheide, T. P. (2017). Coronary Artery Disease in Patients With Out-of-Hospital Refractory Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(9), 1109–1117. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.059>
9. Kuroki N, Abe D, Iwama T, Suzuki K, Sugiyama K, Akashi A, Hamabe Y, Aonuma K, Sato A. Association between delay to coronary reperfusion and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2017 May;114:1-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.02.007
10. Richardson, A. (. C., Tonna, J. E., Nanjaya, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B'ELOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001344>

5.9 Sono indicati trattamenti di venting ventricolare nei pazienti in ECPR?

Il fallimento dell'approccio medico (ottimizzazione flusso ECMO, ottimizzazione PEEP, utilizzo eventuale di inotropi) nel trattamento della sovradistensione ventricolare sinistra può richiedere trattamenti di venting "meccanico". Il venting meccanico nei pazienti in ECMO veno-arterioso sembra associato ad outcome favorevole, sebbene non sia chiaro né il timing né la migliore modalità (1). Il contropulsatore aortico ha dimostrato di ridurre la mortalità nei pazienti sottoposti ad ECMO veno-arterioso (2, 3) e di essere associato a minori complicanze rispetto ad altri sistemi di venting (4). Recentemente due lavori sulla popolazione ECPR hanno mostrato risultati contrastanti sulla sopravvivenza per l'associazione ECPR e contropulsatore aortico (5, 6).

Un altro sistema di venting è rappresentato dall'Impella® che ha dimostrato di essere un trattamento efficace, comparabile al venting chirurgico nella popolazione in ECMO veno-arterioso (7). La recente metanalisi di Thevathasan e colleghi ha dimostrato un potenziale beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti in cui l'ECPR veniva associato ad Impella (8).

La settostomia atriale (9) si è dimostrata un valido sistema di venting nella popolazione in ECMO veno-arterioso. Recentemente alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia di un venting condotto attraverso l'inserimento chirurgico di una cannula di aspirazione a livello della circolazione polmonare (10, 11).

In caso di fallimento della terapia medica, il ricorso al venting meccanico sembrerebbe produrre benefici maggiori rispetto ai rischi. Le tecniche di venting meccanico aumentano il rischio di emolisi e di sanguinamento dal sito di inserzione (4).

Le linee guida ELSO (12) consigliano di prendere in considerazione tecniche di venting nei pazienti con sovradistensione ventricolare sinistra.

L'utilizzo di tecniche di venting sembra raccomandabile in casi selezionati di pazienti sottoposti ad ECPR. Tuttavia non esistono sufficienti evidenze per raccomandare una tecnica rispetto ad un'altra.

Bibliografia:

1. Ezad, S. M., Ryan, M., Donker, D. W., Pappalardo, F., Barrett, N., Camporota, L., Price, S., Kapur, N. K., & Perera, D. (2023). Unloading the Left Ventricle in Venoarterial ECMO: In Whom, When, and How? *Circulation*, 147(16), 1237–1250. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.062371>
2. Aso, S., Matsui, H., Fushimi, K., & Yasunaga, H. (2016). The Effect of Intraaortic Balloon Pumping Under Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation on Mortality of Cardiogenic Patients. *Critical Care Medicine*, 44(11), 1974–1979. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001828>
3. Low, C. J. W., Ling, R. R., Lau, M. P. X. L., Liu, N. S. H., Tan, M., Tan, C. S., Lim, S. L., Rochwerf, B., Combes, A., Brodie, D., Shekar, K., Price, S., MacLaren, G., & Ramanathan, K. (2024). Mechanical circulatory support for cardiogenic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials and propensity score-matched studies. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07278-3>
4. Grandin, E. W., Nunez, J. I., Willar, B., Kennedy, K., Rycus, P., Tonna, J. E., Kapur, N. K., Shaefi, S., & Garan, A. R. (2022). Mechanical Left Ventricular Unloading in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(13), 1239–1250. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.032>
5. Kashiura, M., Kishihara, Y., Ozawa, H., Amagasa, S., Yasuda, H., & Moriya, T. (2022). Intra-aortic Balloon Pump Use in Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients Who Underwent Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation*. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.11.026>
6. Nishimura, T., Inoue, A., Taira, T., Suga, M., Ijuin, S., Hifumi, T., Sakamoto, T., Kuroda, Y., & Ishihara, S. (2023). Intra-Aortic Balloon Pump in Patients with Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation after Cardiac Arrest Caused by Acute Coronary Syndrome. *Resuscitation*, 110091. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2023.110091>
7. Tepper, S., Masood, M. F., Baltazar Garcia, M., Pisani, M., Ewald, G. A., Lasala, J. M., Bach, R. G., Singh, J., Balsara, K. R., & Itoh, A. (2017b). Left Ventricular Unloading by Impella Device Versus Surgical Vent During Extracorporeal Life Support. *The Annals of Thoracic Surgery*, 104(3), 861–867. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.12.049>
8. Thevathasan, T., Füeder, L., Fechtner, M., Mørk, S. R., Schrage, B., Westermann, D., Linde, L., Gregers, E., Andreassen, J. B., Gaisendrees, C., Unoki, T., Axtell, A. L., Takeda, K., Vinogradsky, A. V., Gonçalves-Teixeira, P., Lemaire, A., Alonso-Fernandez-Gatta, M., Sern Lim, H., Garan, A. R., ... Skurk, C. (2024). Left-Ventricular Unloading With Impella During Refractory Cardiac Arrest Treated With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000006157>

9. Alhussein, M., Osten, M., Horlick, E., Ross, H., Fan, E., Rao, V., & Billia, F. (2017). Percutaneous left atrial decompression in adults with refractory cardiogenic shock supported with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Cardiac Surgery*, 32(6), 396–401. <https://doi.org/10.1111/jocs.13146>
10. de Pommereau, A., Radu, C., Boukantar, M., Bagate, F., Mouillet, G., Folliguet, T., Mekontso Dessap, A., Teiger, E., & Gallet, R. (2020). Left Ventricle Unloading Through Pulmonary Artery in Patients With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal*, 67(1), Articolo e49-e51. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001179>
11. Kumar, K., Coonse, K., Zakhary, B., & Cigarroa, J. E. (2022). Novel method for left ventricular unloading utilizing percutaneous pulmonary artery drainage in cardiorespiratory failure due to COVID-19 infection. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. <https://doi.org/10.1002/ccd.30212>
12. Richardson, A. (. C., Tonna, J. E., Nanjaya, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B'ELOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001344>

5.10 E' necessario inserire un catetere di perfusione distale collegato al circuito ECMO per garantire la perfusione dell'arto inferiore in cui è inserita la cannula arteriosa?

L'arto sede di cannulazione arteriosa può subire una riduzione del flusso tale da generare un'ischemia critica. L'utilizzo di una cannula distale di perfusione anterograda, posizionata in arteria femorale superficiale, ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio ischemico (1, 2).

Tecniche chirurgiche o percutanee sono entrambe raccomandate per ottenere il posizionamento della cannula di perfusione distale (3).

La comparsa di lesioni ischemiche a seguito di mancato inserimento dalla cannula di perfusione distale determina incremento della mortalità dei pazienti in ECMO veno-arterioso, e l'inserimento tardivo non migliora l'outcome (4).

Il posizionamento di una cannula di perfusione distale dell'arto sembra inderogabile in quanto in grado di ridurre significativamente il rischio di ischemia d'arto.

Lo studio di Kaufeld e colleghi (5) ha evidenziato come l'assenza di una cannula di perfusione fosse il principale fattore di rischio per l'ischemia critica di arto ($p = 0.001$).

La metanalisi di Juo e colleghi (6) ha evidenziato che la presenza di una cannula di riperfusione distale dell'arto si associ ad una riduzione assoluta del rischio di ischemia d'arto del 15.7% rispetto al mancato posizionamento della stessa (9.74 vs. 25.42%; risk ratio 0.41; 95% CI 0.26-0.65, $P < 0.01$).

Le linee guida ELSO (5) raccomandano di posizionare una cannula di perfusione distale sul lato dell'incannulamento arterioso. Questa operazione deve essere eseguita entro 4 ore dall'incannulamento.

E' raccomandato posizionare una cannula di perfusione distale sul lato dell'incannulamento arterioso. Questa operazione deve essere eseguita entro 4 ore dall'incannulamento.

Bibliografia:

1. Makdisi, G., Makdisi, T., & Wang, I.-W. (2017). Use of distal perfusion in peripheral extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Translational Medicine*, 5(5), 103. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.01>
2. Lamb KM, DiMuzio PJ, Johnson A, Batista P, Moudgill N, McCullough M, Eisenberg JA, Hirose H, Cavarocchi NC. Arterial protocol including prophylactic distal perfusion catheter decreases limb ischemia complications in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Vasc Surg*. 2017 Apr;65(4):1074-1079. doi: 10.1016/j.jvs.2016.10.059.
3. Kaufeld, T., Beckmann, E., Ius, F., Koigeldiev, N., Sommer, W., Mashaqi, B., Fleissner, F. N., Siemeni, T., Puntigam, J. O., Kaufeld, J., Haverich, A., & Kuehn, C. (2019b). Risk factors for critical limb ischemia in patients undergoing femoral cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: Is distal limb perfusion a mandatory approach? *Perfusion*, 34(6), 453–459. <https://doi.org/10.1177/0267659119827231>
4. Ohira S, Kawamura M, Ahern K, Cavarocchi N, Hirose H. Aggressive placement of distal limb perfusion catheter in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs*. 2020 Dec;43(12):796-802. doi: 10.1177/0391398820917160.
5. Hanley SC, Melikian R, Mackey WC, Salehi P, Iafrati MD, Suarez L. Distal perfusion cannulae reduce extracorporeal membrane oxygenation-related limb ischemia. *Int Angiol*. 2021 Feb;40(1):77-82. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04408-9.
6. Juo, Y.-Y., Skancke, M., Sanaiha, Y., Mantha, A., Jimenez, J. C., & Benharash, P. (2017). Efficacy of Distal Perfusion Cannulae in Preventing Limb Ischemia During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Artificial Organs*, 41(11), E263–E273. <https://doi.org/10.1111/aor.12942>
7. Richardson, A.S. C., Tonna, J. E., Nanjaya, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B'ELOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001344>

6 E' necessaria una tecnica di monitoraggio per immagini per la procedura di cannulazione ECPR?

La visualizzazione delle guide venosa ed arteriosa dovrebbe essere sempre garantita prima del posizionamento delle cannule, al fine di evitare l'inizio di un supporto extracorporeo non fisiologico (1). Tuttavia, il ricorso a tecniche "ibride", cioè con esposizione diretta dei vasi, ma inserimento delle cannule su filo guida, soprattutto in caso di ECPR impiantato in setting pre-ospedaliero, potrebbe non necessitare di tecniche di imaging per visualizzare i fili guida (2).

Bibliografia:

1. Richardson, A. (. C., Tonna, J. E., Nanjappa, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B'LOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001344>
2. Lamhaut L, Hutin A, Dagron C, Baud F, An K, Carli P. A new hybrid technique for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for use by nonsurgeons. *Emergencias*. 2021 Abr;33(2):156-157. English, Spanish. PMID: 33750062

6.1 Il monitoraggio ecografico è adeguato per cannulare in sicurezza?

L'utilizzo dell'ecografia per la cannulazione è associato ad una riduzione dei tempi di cannulazione (1). La visualizzazione dei fili guida con ecocardiografia transtoracica e transesofagea (2, 3, 4) sembra fondamentale per assicurare la giusta localizzazione delle cannule. Inoltre, il monitoraggio ecografico transesofageo permette di valutare l'efficacia della rianimazione cardio-polmonare condotta prima dell'inizio dell'ECPR ed escludere eventuali condizioni che controindichino l'accesso alla perfusione extracorporea quali dissecazione aortica o insufficienza aortica severa (5).

La fluoroscopia può essere una tecnica di monitoraggio alternativa (2).

In uno studio la fluoroscopia ha dimostrato di ridurre le complicanze vascolari nei pazienti sottoposti ad ECPR (6). Tuttavia, altri studi non hanno mostrato variazioni significative di complicanze tra uso degli ultrasuoni o della guida fluoroscopica (7).

Le linee guida ELSO (2) raccomandano il monitoraggio ecografico e/o fluoroscopico per la cannulazione dei pazienti per ECPR.

**La guida ecografica sembra adeguata e necessaria per la cannulazione dei pazienti sottoposti ad ECPR. Tuttavia, la guida fluoroscopica sembra altrettanto efficace.
E' raccomandato un monitoraggio per immagini per la procedura di cannulazione.**

Bibliografia:

1. Nakatsutsumi, K., Endo, A., Costantini, T. W., Takayama, W., Morishita, K., Otomo, Y., Inoue, A., Hifumi, T., Sakamoto, T., & Kuroda, Y. (2023). Time-saving effect of real-time ultrasound-guided cannulation for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A multicenter retrospective cohort study. *Resuscitation*, 109927. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2023.109927>
2. Richardson, A.S. C., Tonna, J. E., Nanjappa, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B'LOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228.
3. Guidelines for the Use of Transesophageal Echocardiography (TEE) in the ED for Cardiac Arrest. (2017). *Annals of Emergency Medicine*, 70(3), 442–445. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.06.033>
4. Fair, J., Tonna, J., Ockerse, P., Galovic, B., Youngquist, S., McKellar, S. H., & Mallin, M. (2016). Emergency physician-performed transesophageal echocardiography for extracorporeal life support vascular cannula placement. *The American Journal of Emergency Medicine*, 34(8), 1637–1639. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.06.038>
5. Zhang, Z. (2017). Echocardiography for patients undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a primer for intensive care physicians. *Journal of Intensive Care*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0211-6>
6. Tanaka, S., Tachibana, S., Toyohara, T., Sonoda, H., & Yamakage, M. (2024). Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiopulmonary resuscitation: A retrospective study comparing the outcomes of fluoroscopy. *Heliyon*, Articolo e24565. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24565>

7. Kashiura, M., Sugiyama, K., Tanabe, T., Akashi, A., & Hamabe, Y. (2017). Effect of ultrasonography and fluoroscopic guidance on the incidence of complications of cannulation in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective observational study. *BMC Anesthesiology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12871-016-0293-z>

6.2 E' necessaria la presenza del cardiologo ecografista nel team inserimento ECMO per ECPR?

La presenza di personale esperto di ecografia transesofagea sembra consigliabile durante le fasi decisionali e di cannulazione per ECPR (1, 2). Tuttavia, non ci sono evidenze che dimostrino la necessità specificatamente di un cardiologo, ma la presenza di personale qualificato nell'ecografia transesofagea sembra consigliabile durante la valutazione di un arresto cardiaco refrattario (1, 3, 4, 5, 6).

Il cardiologo esperto di ecocardiografia è presente nel team ECMO mobile dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi (7).

Inoltre, il monitoraggio ecografico transesofageo permette di valutare l'efficacia della rianimazione cardiopolmonare condotta prima dell'inizio dell'ECPR ed escludere eventuali condizioni che controindichino l'accesso alla perfusione extracorporea, quali la dissecazione aortica o l'insufficienza aortica severa (8).

Non esistono studi di confronto tra protocolli con ecografia transesofagea fatta da cardiologo o da altri professionisti in merito a percorso ECPR.

Il cardiologo esperto di ecocardiografia è una figura professionale che permette adeguata valutazione del paziente in ACR refrattario e permette di adottare tecniche di monitoraggio della cannulazione che incrementano la sicurezza della procedura. Tuttavia, dalle esperienze internazionali è raccomandata la presenza di personale esperto in ecocardiografia transesofagea, senza specifiche indicazioni del profilo professionale.

Bibliografia:

1. Richardson, A. (C.), Tonna, J. E., Nanjappa, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B'ELOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228.
2. Zhang, Z. (2017). Echocardiography for patients undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a primer for intensive care physicians. *Journal of Intensive Care*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0211-6>
3. Fair, J., Tonna, J., Ockerse, P., Galovic, B., Youngquist, S., McKellar, S. H., & Mallin, M. (2016). Emergency physician-performed transesophageal echocardiography for extracorporeal life support vascular cannula placement. *The American Journal of Emergency Medicine*, 34(8), 1637–1639. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.06.038>
4. Teran, F. (2019). Resuscitative Cardiopulmonary Ultrasound and Transesophageal Echocardiography in the Emergency Department. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 37(3), 409–430. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.03.003>
5. Fair, J., Mallin, M., Mallemat, H., Zimmerman, J., Arntfield, R., Kessler, R., Bailitz, J., & Blaivas, M. (2018). Transesophageal Echocardiography: Guidelines for Point-of-Care Applications in Cardiac Arrest Resuscitation. *Annals of Emergency Medicine*, 71(2), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.09.003>
6. Poppe, M., Magnet, I. A., Clodi, C., Mueller, M., Ettl, F., Neumayer, D., Losert, H., Zeiner-Schatzl, A., Testori, C., Roeggla, M., & Schrieffl, C. (2022). Resuscitative transoesophageal echocardiography performed by emergency physicians in the emergency department – insights from a one-year period. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac150>
7. Cianchi G, Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Cozzolino M, Ciapetti M, Bernardo P, Franci A, Chiostrì M, Peris A. The 8-Year Experience of the Florence Referral ECMO Center and Retrieval Team for Acute Respiratory Failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Jun;32(3):1142-1150. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.018.
8. Zhang, Z. (2017). Echocardiography for patients undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a primer for intensive care physicians. *Journal of Intensive Care*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0211-6>

7 Raccomandazioni particolari per il percorso ECPR pediatrico

L'arresto cardiaco extraospedaliero (OHCA) nella popolazione pediatrica è un evento raro, gravato da elevata mortalità e sequele neurologiche severe.

Dati riportati nel Registro Nazionale dei servizi di emergenza extraospedaliera di 11 aree di Stati Uniti d'America e Canada indicano un'incidenza di OHCA non traumatico di 8/100.000 persone-anno (di cui quasi la metà nella fascia di età < 1 anno) versus un'incidenza di 126/100.000 persone-anno della popolazione adulta.

Fibrillazione Ventricolare/Tachicardia Ventricolare senza polso rappresentano il ritmo di esordio dell'arresto nel 7% degli eventi registrati, con una frequenza differente nelle diverse fasce età (dal 4% al 5% nel lattante/bambino e 15% nell'adolescente).

La sopravvivenza alla dimissione riportata è del 6.4% (vs 4.5% della popolazione adulta), con una percentuale significativamente più alta nel bambino/adolescente rispetto al lattante.

La sopravvivenza più alta è, inoltre, associata alla Fibrillazione Ventricolare/Tachicardia Ventricolare senza polso come ritmo di esordio, rispetto all'asistolia/attività elettrica senza polso (20% vs 5%) (1).

Un Registro Nazionale giapponese, che ha raccolto dati relativi a eventi di OHCA dal 2005 al 2014, riporta un'incidenza di circa 4/100.000 persone-anno, di cui il 25% circa di origine cardiaca e il 75% circa di origine non cardiaca. I pazienti con età compresa tra 12 e 17 anni hanno presentato un'incidenza due volte superiore rispetto ai pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni. Il ritmo di esordio dell'arresto nella fascia d'età 12-17 anni è risultato prevalentemente la Fibrillazione Ventricolare. Gli outcome analizzati sono stati ROSC preospedaliero (11.4%), sopravvivenza ad un mese (13.4%) e sopravvivenza ad un mese con buon outcome neurologico (6.9%).

Un incremento significativo della sopravvivenza ad un mese con buon outcome neurologico è stato registrato nei pazienti con OHCA di origine cardiaca sottoposti a defibrillazione precoce in seguito ad un programma nazionale di sensibilizzazione e di implementazione delle postazioni DAE pubbliche (2).

L'arresto cardiaco refrattario è definito dal mancato ripristino di una circolazione spontanea (ROSC) entro un periodo di almeno 30 minuti di rianimazione cardiopolmonare, in assenza di ipotermia (3).

L'uso della ECPR in caso di arresto cardiaco refrattario nella popolazione pediatrica è in aumento, tuttavia, a causa della bassa qualità delle evidenze con elevato rischio di bias, l'efficacia del trattamento è ancora incerta. Attualmente non esistono trial randomizzati controllati e le attuali indicazioni dell'ELSO sull'ECPR nel paziente pediatrico si basano su studi retrospettivi. (4)

Esiste ampia letteratura sulla sopravvivenza, sull'outcome neurologico e sui fattori di rischio correlati alla sopravvivenza ma gran parte dei dati riguarda pazienti con IHCA di origine cardiaca (5).

I dati del Registro ELSO su oltre 7000 ECPR pediatrici indicano una sopravvivenza alla dimissione ospedaliera del 41%, una recente metanalisi condotta su 28 studi indica una sopravvivenza ospedaliera del 46% in 1348 pazienti (6).

I dati relativi all'outcome neurologico sono difficilmente comparabili a causa della eterogeneità degli score di valutazione neurocomportamentale utilizzati. Alcuni registri riportano un outcome neurologico favorevole nel 31% dei pazienti sottoposti a ECPR (7) e nel 31% dei pazienti sottoposti a ECPR con una durata della RCP superiore a 10 minuti (8).

I dati relativi all'ECPR in caso di OHCA sono insufficienti per fornire raccomandazioni, nel Registro ELSO solo il 3% delle ECPR è conseguente a OHCA. Nel contesto extra-ospedaliero sono presenti diversi fattori di rischio correlati ad outcome sfavorevoli (la presenza o meno di testimoni all'arresto e la durata del no-flow, il ritardo dell'RCP, la qualità subottimale dell'RCP, il ritmo non defibrillabile come ritmo prevalente di esordio dell'arresto) (4).

Tali fattori di rischio sono solo in parte modificabili, in un'ottica di implementazione dei programmi di ECPR pediatrica. Sono correlati alla minore diffusione dei centri che eseguono ECPR pediatrici e, quindi, alla necessità di tempi di trasporto per la centralizzazione più lunghi, alla maggiore difficoltà di esecuzione di una RCP di alta qualità nella popolazione pediatrica durante il trasporto rispetto alla popolazione adulta, alla minore disponibilità di personale qualificato nella gestione del paziente pediatrico e alla indisponibilità di massaggiatori automatici esterni per bambini (9).

Viceversa il ricorso a percorsi di ECPR pre-ospedaliera nella popolazione pediatrica non trova supporto in letteratura alla luce della esiguità numerica dei casi descritti, della necessità di ricorrere alla cannulazione chirurgica o ibrida dei vasi del collo (la Vena Giugulare Interna dx e l'Arteria Carotide comune rappresentano il sito di cannulazione più frequente nei bambini di peso inferiore a 20-40 kg) e della

possibilità di ricorrere alla cannulazione dei vasi femorali solo nella popolazione pediatrica in età adolescenziale (10).

Pertanto, le attuali linee guida internazionali (American Heart Association Guidelines 2020 (11), European Resuscitation Council Guidelines 2021 (12), ELSO Guidelines (10)), l'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) (13) supportano l'ECPR in una popolazione selezionata di pazienti (es. pazienti cardiologici) con IHCA in contesti in cui i sistemi di rianimazione consentono una corretta esecuzione ed implementazione dell'ECPR (raccomandazione debole).

Attualmente ci sono evidenze insufficienti per formulare raccomandazioni sull'uso dell'ECPR pediatrico in caso di OHCA. In questa popolazione di pazienti l'ECPR dovrebbe probabilmente essere limitata a centri con grande esperienza e specifici protocolli. Un'eccezione potrebbe essere data dai pazienti con ipotermia senza asfissia, in cui l'ipotermia ha un ruolo protettivo sull'encefalo prima che l'arresto cardiaco si verifichi. Nei casi di annegamento prima di optare per l'ECPR andrebbero considerati la temperatura dell'acqua, la temperatura corporea ed il ritmo cardiaco. Dal Registro ELSO in questa categoria di pazienti la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera è del 23% (4).

Nella Regione Toscana l'Ospedale del Cuore G. Pasquinucci della Fondazione Toscana Gabriele Monasterio è il centro regionale per l'ECMO Pediatrico, dotato di ECMO team pediatrico mobile (Delibera n. 1208 del 29/10/2018) (14).

Il modello organizzativo attuale non prevede l'attivazione dell'ECMO team pediatrico mobile per l'ECPR in caso di OHCA ma l'Ospedale del Cuore di Massa offre supporto ECPR per i pazienti che vengono riferiti dal 112 dell'Azienda USL Toscana Nord Ovest presso il centro ECMO pediatrico regionale secondo un protocollo presente in Area Vasta Nord-Ovest.

I pazienti con OHCA riferiti all'Ospedale del Cuore di Massa sono pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni, con arresto cardiaco testimoniato, tempo dall'arresto all'inizio dell'RCP ≤ 10 minuti (considerando RCP di astanti/familiari e di personale di soccorso), ritmo cardiaco di esordio Fibrillazione Ventricolare/Tachicardia Ventricolare senza polso/Attività Elettrica senza Polso, tempo dall'arresto all'inizio dell'ECMO ≤ 60 minuti, EtCO₂ > 10 mmHg durante l'RCP prima dell'avvio dell'ECMO, ROSC intermittente o Fibrillazione Ventricolare ricorrente.

Un programma di ECPR pediatrico nel resto del territorio regionale è previsto per la popolazione pediatrica di età compresa tra i 15 e i 18 anni, avendo come centro ECMO di riferimento i centri ECMO attualmente attivi con programma di eCPR per adulti in Pronto Soccorso (AOU Firenze, Pisa, Siena).

I pazienti di tale fascia di età presentano peculiarità cliniche e assistenziali assimilabili alla popolazione giovane adulta e, pertanto, non necessitano di equipe di professionisti dedicati al paziente pediatrico ma necessitano di protocolli eCPR per adulti già in essere.

Attualmente non sono attivi in Regione Toscana programmi di ECPR pediatrico a scopo donativo anche per l'attuale assenza di programma di donazione a cuore fermo non controllato pediatrico a livello nazionale (dato Centro Nazionale Trapianti) e/o in altre regioni in Italia. Non esistono attualmente programmi in merito neanche a livello europeo.

Bibliografia:

1. Dianne L. Atkins, MD; Siobhan Everson-Stewart, MS; Gena K. Sears, BSN; Mohamud Daya, MD, MS; Martin H. Osmond, MD, CM, FRCPC; Craig R. Warden, MD, MPH; Robert A. Berg, MD; the Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Epidemiology and Outcome From Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children. *Circulation* 2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.802678
2. Kosuke Kiyohara, Masahiko Nitta, Yasuto Sato, Noriko Kojimahara, Naohito Yamaguchi, Takulwami, Tetsuhisa Kitamura. Ten-Year Trends of Public-Access Defibrillation in Japanese School-Aged Patients Having Neurologically Favorable Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *The American Journal of Cardiology* 2018. doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.021
3. Mohammed Absi, MD, Susheel TK Kumar, MD, and Hitesh Sandhu, MD. The Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation-Cardiopulmonary Resuscitation in Prolonged Cardiac Arrest in Pediatric Patients Is it Time to Expand It?. *Pediatric Emergency Care* 2017. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000923
4. HA Mensink, A Desai, M Cvetkovic, M Davidson, A Hoskote, M O'Callaghan, T Thiruchelvam and PP Roeleveld. The approach to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) in children. A narrative review by the paediatric ECPR working group of EuroELSO. *Perfusion* 2024. DOI: 10.1177/02676591241236139
5. Melania M. Bembea, Derek K. Ng, Nicole Rizkalla, Peter Rycus; Javier J. Lasa; Heidi Dalton; Alexis A. Topjian, MD; Ravi R. Thiagarajan; Vinay M. Nadkarni; Elizabeth A. Hunt; for the American Heart Association's Get With The Guidelines – Resuscitation Investigators. Outcomes After Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation of Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest: A Report From the Get With the

- Guidelines-Resuscitation and the Extracorporeal Life Support Organization Registries. Critical Care Medicine 2019. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003622
6. Farhat A, Ling RR, Jenks CL, et al. Outcomes of pediatric extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2021; DOI: 10.1097/ccm.0000000000004882
 7. Brown SR, Frazier M, Roberts J, et al. CPR quality and outcomes after extracorporeal life support for pediatric In-Hospital cardiac arrest. Resuscitation 2023. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2023.109874
 8. Perry T, Bakar A, Bembea MM, et al. First documented rhythm and clinical outcome in children who undergo extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for in hospital cardiac arrest: a report from the American heart association get with the guidelines® – resuscitation registry (GWTG-R). Resuscitation 2023. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2023.110040
 9. Lars Mommers, Cornelis Slagt, Freek Coumou, Ruben van der Crabben, Xavier Moors and Dinis Dos Reis Miranda. Feasibility of HEMS performed prehospital extracorporeal-cardiopulmonary resuscitation in paediatric cardiac arrests; two case reports. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2023. doi.org/10.1186/s13049-023-01119-4
 10. Anne-Marie Guerguerian, Minako Sano, Mark Todd, Osami Honjo, Peta Aexander, Lakshmi Raman. Pediatric Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation ELSO Guidelines. ASAJO Journal 2021. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001345
 11. Raina M. Merchant, Alexis A. Topjian, Ashish R. Panchal, Adam Cheng, Khalid Aziz, Katherine M. Berg, Eric J. Lavonas and David J. Magid. 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2020. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000918
 12. Patrick Van de Voorde, Nigel M. Turner, Jana Djakow, Nieves de Lucas, Abel Martinez-Mejias, Dominique Biarent, Robert Bingham, Olivier Brissaud, Florian Hoffmann, Groa Bjork Johannesdottir, Torsten Lauritsen, Ian Maconochie. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. Resuscitation 2021. doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.015
 13. Myra H. Wyckoff et al. 2022 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams and First Aid Task Forces. Circulation 2022. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001095
 14. Attivazione percorso ECMO pediatrico outreach. Delibera n. 1208 del 29/10/2018 Regione Toscana

INDICATORI

Obiettivo	Indicatore	Standard	Fonte	Responsabile
Identificazione corretta organizzazione percorso extraospedaliero	Numero di pazienti centralizzati per ECPR in cui la CO 118 allerta ospedale di riferimento/Numero di pazienti centralizzati per ECPR	>95%	Cartella clinica, Documentazione Pronto Soccorso, Relazione 118	Responsabile percorso ECPR dell'ospedale accettante
Identificazione rispetto dei tempi di centralizzazione e avvio supporto	Numero casi con ECPR start entro 60' dall'AC/ Numero casi candidabili a ECPR	> 60%	Cartella clinica, Documentazione Pronto Soccorso, Relazione 118	Responsabile percorso ECPR dell'ospedale accettante
Identificazione efficienza del percorso intra-ospedaliero	Numero pazienti sottoposti ad ECPR che eseguono coronarografia in corso di ECPR/Numero pazienti sottoposti ad ECPR dimessi vivi dall'ospedale	> 50%	Cartella clinica	Responsabile percorso ECPR dell'ospedale accettante
Identificazione efficacia del percorso	Numero di pazienti sottoposti ad ECPR sopravvissuti/ Numero totale di pazienti sottoposti ad ECPR	> 10%	Cartella clinica	Responsabile percorso ECPR dell'ospedale accettante
Identificazione efficacia del percorso	Numero di pazienti sottoposti ad ECPR con buon outcome neurologico (CPC 1-2) / Numero di pazienti sottoposti ad ECPR sopravvissuti	> 25%	Cartella clinica	Responsabile percorso ECPR dell'ospedale accettante

ABBREVIAZIONI:

AC: Arresto Cardiaco

ALS: Advanced Life Support

ECMO: Extracorporeal Membrane Ossigenation

ECMO VA: ECMO Veno-Arterioso

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation

ELSO: ECMO Life Support Organization

IHCA: in-hospital Cardiac Arrest

LG: Linee Guida

OHCA: out-of-hospital Cardiac Arrest

RCP: Rianimazione Cardio Polmonare

RCT: Randomized Controlled Trial

ROSC: Return of Spontaneous Circulation

SGA: Supraglottic Airway

TC: Tomografia Computerizzata

uDCD: uncontrolled Donation after Cardiac Death