

Ekstrakorporal cirkulationsstøtte til patienter med refraktært hjertestop uden for hospital

Laust Obling¹, Sebastian Wiberg¹, Jacob Eifer Møller², Christian Hassager¹, Christian Juhl Terkelsen³, Lene Holmvang¹, Jens Aarøe⁴, Hasse Møller-Sørensen⁵, Jesper Fjølner⁶, Søren S. Rudolph⁷ & Jesper Kjaergaard¹

STATUSARTIKEL

- 1) Hjertemedicinsk Afdeling, Klinik B, Rigshospitalet
- 2) Hjertemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 3) Hjertemedicinsk Afdeling, Hoved-Hjerte-Centret, Aarhus Universitetshospital
- 4) Hjertemedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 5) Thoraxanæstesiologisk Klinik, Rigshospitalet
- 6) Anæstesiologisk Afdeling, Hoved-Hjerte-Centret, Aarhus Universitetshospital
- 7) Anæstesi og Operationsklinikken, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2017;179:V04170293

Hvert år rammes ca. 4.000 personer i Danmark af hjertestop uden for hospital (OHCA), og på trods af en forbedret prognose er kun ca. 10% i live 30 dage efter hjertestoppet [1]. Hjertestop er desuden forbundet med en betydelig morbiditet, idet en del af de overlevende får varige fysiske og/eller psykiske men [2]. Ved hjertestop ophører cirkulationen til kroppens organer øjeblikkeligt, hvilket fører til iskæmi og celledød, og da hjernen er det organ, der er mest følsomt for iskæmi, kan der opstå irreversibel anoksisk hjerneskade efter bare fem minutter uden cirkulation [3]. Hjerte-lunge-redning kan forlænge tiden, til irreversibel hjerneskade indtræffer, men selv ved effektiv hjerte-lunge-redning vil den nedsatte perfusion på længere sigt føre til anoksisk hjerneskade. Derfor afhænger patientens overlevelse af, at cirkulationen genetableres så hurtigt som muligt. I forbindelse med avanceret genoplivning ved hjertestop anbefaler internationale guidelines cykler af to minutters varighed bestående af hjertemassage og ventilation kombineret med medicinindgift, kontrol af hjerterytme og eventuel defibrillering [4]. Såfremt tilbagevenden til spontan cirkulation (ROSC) ikke opnås inden for 15-20 minutter, er der, ud over fortsat genoplivning, ingen yderligere behandlingstilbud, og prognosen er særdeles alvorlig. Mekanisk cirkulationsstøtte, især i form af ekstrakorporal membranoxygenation (ECMO), anvendes imidlertid i stigende grad ved behandlingsrefraktært hjertestop, og betegnes her som *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation* (eCPR).

Ved eCPR foretages der kardiopulmonalt bypass,

hvor det venøse blod ledes igennem en hjerte-lungemaskine og tilbage i det arterielle kredsløb, hvorved cirkulation med iltet blod opretholdes. I denne artikel gennemgås metode, komplikationer og etiske udfordringer ved eCPR som behandling af refraktært OHCA.

EKSTRAKORPORAL MEMBRANOXYGENATION OG EXTRACORPOREAL CARDIOPULMONARY RESUSCITATION

ECMO bruges generelt til at støtte den kardiopulmonale funktion i situationer, hvor denne er truet, og hvor inotropi- og respiratorbehandling ikke er tilstrækkelig. Historisk set er ECMO blevet anvendt ved behandling af patienter med lungesvigt siden 1970'erne [5], men metoden betegnes eCPR i forbindelse med behandling af refraktære hjertestop. Ved eCPR benyttes venoarteriel ECMO [2, 4], hvor blodet fjernes fra den venøse side, iltes og returneres i det arterielle kredsløb. Med eCPR opretholder man kroppens cirkulation midlertidigt og giver dermed tid til at identificere og behandle den tilgrundliggende årsag til OHCA.

PROCEDURE

eCPR etableres ved perkutan kanylering af arteria og vena femoralis under igangværende hjertemassage. Der anvendes katetre med stor diameter (typisk 19-21 Fr til arterieadgangen og 21-23 Fr til veneadgangen). Det venøse blod ledes via en pumpe til en oxygenator og derfra til arteria femoralis (Figur 1). Det maksimale flow ved eCPR er ca. 6 l/min, afhængigt af den anvendte pumpe- og kateterstørrelse. eCPR benyttes ofte i 2-4 dage og forsøges herefter aftrappet. Kanylerne sættes efterfølgende, hvorefter der oftest er behov for kirurgisk assistance til suturering af kar og hud.

FORELØBIGE ERFARINGER MED EXTRACORPOREAL CARDIOPULMONARY RESUSCITATION

Der er ingen, der i kontrollerede randomiserede studier har dokumenteret effekten af eCPR over for konventionel genoplivning, men p.t. er fem randomiserede studier undervejs (NCT01511666, NCT01605409, NCT02527031, NCT03065647 og NCT03101787). Mange opfatter eCPR som en »alt eller intet«-løsning,

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Ved hjertestop er tid den væsentligste begrænsende faktor for at kunne behandle en eventuel udløsende årsag. Behandlingsmulighederne ved refraktært hjertestop er begrænsede, og tilstanden er derfor associeret med en høj dødelighed.
- ▶ *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation* (eCPR) er en nyere behandlingsmodalitet, der potentielt kan forlænge tidvinduet, i hvilket reversible årsager til hjertestop kan behandles.
- ▶ Effekten af eCPR ved hjertestop uden for hospital er endnu ikke undersøgt i randomiserede kliniske studier. Retrospektive studier tyder på, at korrekt patientselektion er afgørende for udfaldet af eCPR.

hvor man enten kan forsøge eCPR eller acceptere, at genoplivning er nytteløs. Imidlertid ses der ROSC ved konventionel CPR, også efter langvarig genoplivning, mens eCPR sandsynligt vil være livreddende hos en del af de patienter, der ikke opnår ROSC. Sandsynligheden for et godt funktionelt *outcome* efter eCPR for OHCA varierer mellem 4% og 40% i publicerede patientserier [6-16]. På grund af den høje komplikationsrate og de etiske forhold er patientseleksion et essentielt aspekt af eCPR, idet en række faktorer kan påvirke prognosen og risikoen for komplikationer.

Alder

I et prospektivt studie inkluderede man 100 konsekutive patienter med refraktært kardiogent shock, hvoraf 55% havde OHCA [17]. Efter 18 måneder var kun 6% patienterne > 60 år i live, mens det gjaldt for 32% af patienterne < 60 år. I flere serier har man benyttet alder over 70 år [8, 13], 74 år [9], 75 år [6, 15] eller 80 år [10] som grænse for, hvornår eCPR skulle etableres, men i de nævnte studier var gennemsnits-/medianalderen 40-56 år. Alder skal sandsynligvis opfattes som »biologisk« snarere end kronologisk i denne sammenhæng.

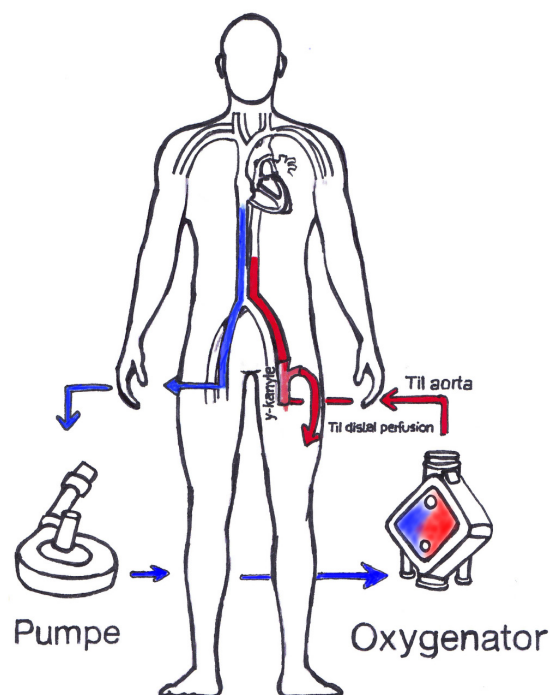
Primær rytme

Ved OHCA er overlevelsen højest ved de stødbare rytmer, ventrikelflimren og ventrikulær takykardi. Dette skyldes sandsynligvis, at hyppige reversible årsager til OHCA såsom ST-segment-elevationsmyokardieinfarkt ofte resulterer i stødbare rytmer, hvorimod årsager såsom lungeemboli og hypoksi som regel udløser ikke-stødbare rytmer. Desuden vil stødbare rytmer med tiden konvertere til ikke-stødbare rytmer, hvorfor stødbar primærrytme opfattes som en markør for hjertestop af kortere varighed. I én serie rapporterede man om en overlevelse på 0% ved ikke-stødbar rytme og 32% ved stødbar rytme ($p < 0,0001$) [14]. I andre serier havde man meget lav prævalens af eller ekskluderede patienter med ikke-stødbar rytme [6, 8, 15]. I en metaanalyse fandt man en odds-ratio på 2,2 (1,3-3,7; $p = 0,003$) for godt neurologisk *outcome* ved stødbar primærrytme sammenlignet med ikke-stødbar rytme [18].

Tid til initiering af extracorporeal cardiopulmonary resuscitation

Kort *no flow*-tid (perioden fra hjertestop til hjerte-lunge-redning startes) og kort *low flow*-tid (perioden fra hjerte-lunge-redning påbegyndes til ROSC eller påbegyndelse af eCPR) er vigtige forudsætninger for et godt *outcome*, også ved eCPR. I flere serier har man brugt *no flow*-tider under 5-15 min [8, 9, 12] og/eller *low flow*-tider under 60-100 min som inklusionskriterier [6, 9, 12, 13]. Tiden fra hjertestop til ECMO er initieret varierede i studierne fra 52 til 192 min [7, 8, 10,

FIGUR 1



Skematisk oversigt over veno-arteriel ekstracorporeal membranoxxygenation med perifer kanylering som det anvendes ved *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*. (Illustration: Asher Lou Isenberg).

12-16]. I én serie rapporterede man om en mediantid fra hjertestop til ECMO på 120 (spændvidde: 102-149) min og en overlevelse på 4% [8], og i en anden fandt man, at kun en ud af 15 patienter overlevede, hvis *low flow*-tiden oversteg 90 min [12]. Andre har påvist en kortere tid fra hospitalsankomst til eCPR hos overlevende patienter end hos patienter, der ikke overlevede (25 versus 43 min, $p = 0,005$) [11].

eCPR er forsøgt initieret præhospitalt. I tre rapporter har man beskrevet præhospital initiering af eCPR ved OHCA; alle med dødelig udgang [19-21]. I et igangværende randomiseret studie sammenligner man præhospitalt initieret eCPR med eCPR initieret på hospital ved hjertestop (NCT02527031).

End-tidal CO₂

End-tidal CO₂ (ETCO₂) er den maksimale koncentration af CO₂ i ekspirationsluft og reflekterer samspillet mellem hjertets minutvolumen og den pulmonale gennemblødning, hvor gasudvekslingen finder sted (normalværdi for ETCO₂: 4,0-5,7 kPa). ETCO₂ ses ofte som en del af indikationen for eCPR med en grænse på 1,3 kPa, og i flere serier har man anvendt denne grænse [14, 16, 22]. Man har bl.a. fundet lavere ETCO₂-værdier hos patienter, der havde OHCA og døde tidligt, end hos patienter, der havde OHCA og overlevede mere end 24 timer ($2,4 \pm 1,3$ kPa vs. $3,9 \pm 1,6$ kPa; $p = 0,006$) [8].

TABEL 1

Kriterier for *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation* til patienter med hjertestop uden for hospital.

OHCA og vedvarende hjertestop: ingen opnåelse af ROSC 15 min efter hjertestop	Opstart af eCPR skal overvejes
Indikationer	< 65 år eller ved individuel vurdering Primær stødbar rytme: VF/VT, i særlige tilfælde PEA Normotermi Formodet kardial årsag Bevidnet hjertestop Bystander-CPR
Kontraindikationer	Primær ikke-stødbar rytme: asystoli Betydende komorbiditet eller ved individuel vurdering End-tidal CO ₂ < 1,3 kPa No flow-tid > 10 min
Livstegn under langvarigt genoplivningsforsøg	Patienten kan konfereres uanset ovenstående.

eCPR = *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*; OHCA = hjertestop uden for hospital; PEA = impulsløs elektrisk aktivitet; ROSC = genoptagelse af spontan cirkulation; VF = ventrikulær fibrillation; VT = ventrikulær takykardi.

Kilde: Dansk Cardiologisk Selskabs arbejdsgruppe for akut kardiologi i samarbejde med Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin.

ST-segment-elevationsmyokardieinfarkt eller anden oplagt reversibel årsag

eCPR er ikke en kurativ behandling, og prognosen er derfor helt afhængig af, at OHCA er opstået på grund af en reversibel årsag. Den hyppigste reversible årsag til OHCA er akut koronart syndrom (AKS). I en række serier var AKS årsag til 30-67% af OHCA [6, 9-11, 13-16], og 24-57% af patienterne fik foretaget primær perkutan koronarintervention (PCI) [7, 8, 10, 12, 16]. I en større serie fik 86% af de patienter, der overlevede eCPR, foretaget en intervention (PCI, hjerteklapudskiftning, pulmonal embolektomi, mekanisk cirkulationsstøtte eller andet) mod 63% af de patienter, der ikke overlevede ($p = 0,03$) [12].

Der er generelt enighed om, at etablering af eCPR prioriteres over anden diagnostik og behandling, når først indikationen er stillet, og at potentielle kandidater til eCPR modtages direkte i et kardiologisk laboratorium med henblik på beslutning om eCPR.

eCPR anvendes også ved accidentel hypotermi som en metode til at opretholde kredsløbet, mens patienten genopvarmes, og der er i nogle serier påvist meget høje overlevelseshastigheder [23].

KRITERIER, DER STØTTER INDIKATIONEN FOR EXTRACORPOREAL CARDIOPULMONARY RESUSCITATION

Selektion af patienter til eCPR spiller således en stor rolle for det mulige *outcome*. European Resuscitation Council anbefaler påbegyndelse af eCPR ved refraktært hjertestop med mulig reversibel årsag, lav komorbiditet,

bevidnet hjertestop og *low flow*-tid under 60 minutter [24]. I Danmark indgår »biologisk« alder (< 65-70 år), fravær af betydende komorbiditet, primær stødbar rytme, oplagt reversibel årsag til hjertestop (kardiologisk, hypotermi, intoksikation) og tid til etablering af eCPR < 100 minutter samt ET/CO₂ over 1,3 kPa i identificering af patienter med rimelig chance for gavn af eCPR. Et eksempel på en dansk algoritme er publiceret i 2016 [16]. Nationale kriterier for udvælgelse til behandling er under udarbejdelse og vil indeholde kriterier som oplyst i **Tabel 1**.

Ud over, at de ovenstående kriterier for eCPR skal overvejes nøje, er tidsfaktoren særdeles væsentlig. Det er velkendt, at sandsynligheden for at overleve OHCA falder for hvert minut, der går inden ROSC [25, 26]. For den enkelte patient kan det derfor være essentielt, at beslutningen om eCPR tages relativt tidligt i forløbet, da enhver forsinkelse vil forværre prognosen. Omvendt er det ikke hensigtsmæssigt at transportere en patient tidligt med henblik på eCPR, hvis ROSC i stedet kunne være opnået ved god, konventionel, avanceret genoplivning. I et retrospektivt studie har man beskrevet, at gennemsnitligt 16 min avanceret genoplivning (spændvidde: 8-24 min) inden transport til eCPR er den optimale grænse for at balancere fordele og ulemper mellem tidlig og sen transport [27].

Der er dog et åbenlyst behov for prospektive og gerne randomiserede studier på området.

KOMPLIKATIONER I FORBINDELSE MED EXTRACORPOREAL CARDIOPULMONARY RESUSCITATION

Der er flere kendte og relativt hyppige komplikationer i forbindelse med eCPR. Kompromitteret perfusion til den underekstremitet, hvor arteriekanylen er placeret, er hyppig og kan resultere i iskæmi samt eventuelt behov for amputation. Dette forsøges imødegået med anlæggelse af en *sheath* antegradt i a. femoralis superficialis, hvilket kan sikre selektiv perfusion til underekstremiteten. For at undgå tromboemboliske komplikationer anvendes der heparinisering ved eCPR, og blødning er derfor meget hyppig.

Ved perifer kanylering til aorta descendens forårsager det retrograde flow i aorta et øget *afterload* i hjertet, hvilket fører til volumenbelastning af venstre ventrikel og lungeødem [28]. Dette kan delvis forhindres ved f.eks. aflastning af venstre ventrikel ved anlæggelse af en Impellapumpe, der støtter tømningen af venstre ventrikel, eller ved atrieseptotomi. Ved ECMO via sternotomi og kanylering direkte på hjertet vil venstre ventrikel kunne aflastes med drænage fra venstre atrium. Denne kanyleringsteknik er dog sjældent mulig ved refraktært hjertestop.

En anden vigtig komplikation i forbindelse med eCPR med perifer kanylering forårsages af, at hjertet

pumper dårligt iltet blod antegradt, hvor iltet blod pumpes retrogradt via aortakanylen. Afhængigt af hvor disse strømme mødes, kan hjerte og eventuelt hjerne modtage blod med lav ilttension. Den mekaniske ventilation af patienten forsættes derfor under eCPR, således at koronar- og hjerneperfusionen med oxygeneteret blod sikres, når hjertets egen funktion starter igen. Ilttensionen i blodet i højre arm anvendes ofte til monitorering af dette.

Anoksisk hjerneskade og akut nyreinsufficiens er hyppige komplikationer hos hjertestopoverleverne.

ETIK

Behandling af refraktært hjertestop danner grundlag for flere etiske overvejelser. eCPR er forbundet med stor risiko for komplikationer, som kan være invaliderende og livstruende, samtidig med at overlevelseschancen med godt neurologisk resultat fortsat er relativ lav. Metoden er endvidere en omkostningstung behandling, der kræver et stort logistisk setup præhospitalt og på hospital, intensivkapacitet samt specialuddannet personale. eCPR binder altså mange ressourcer, hvilket kan betyde, at anden velindiceret og dokumenteret effektiv behandling af andre patienter må udsættes. Det er derfor centralt, at behandlingen tilbydes efter strikte kriterier og altid efter multidisciplinær teambeslutning.

Nyere opgørelser tyder på, at eCPR kan øge sandsynligheden for, at organer kan bruges til donation. I en nyligt publiceret oversigtsartikel rapporteredes det, at 19% af patienterne blev organdonorer efter opfyldelse af hjernedøds kriteriet [29]. Dette aspekt indgår endnu ikke i beslutningstagningen om brugen af eCPR i Danmark.

KONKLUSION

eCPR er en behandlingsmodalitet, der potentielt kan forbedre *outcome* hos udvalgte patienter med refraktært hjertestop. Evidensen for brug af eCPR er begrænset, og der mangler kontrollerede undersøgelser, der dels kan belyse effekten af eCPR, og dels kan forbedre udvælgelsen af patienter, der potentielt har gavn af behandlingen.

SUMMARY

Laust Obling, Sebastian Wiberg, Jacob Eifer Møller, Christian Hassager, Christian Juhl Terkelsen, Lene Holmvang, Jens Aarøe, Hasse Møller-Sørensen, Jesper Fjølner, Søren S. Rudolph & Jesper Kjærgaard:

Extracorporeal cardio-pulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital refractory cardiac arrest
Ugeskr Læger 2017;179:V04170293

Out-of-hospital cardiac arrest is associated with high mortality and morbidity. Treatment options remain few in refractory cases, but extracorporeal cardio-pulmonary

resuscitation (eCPR) is increasingly applied to improve the outcome. This article summarizes the use, experience and outcome of eCPR focussing on current knowledge of criteria for selection of relevant patients for treatment.

KORRESPONDANCE: Jesper Kjærgaard.

E-mail: jesper.kjaergaard.05@regionh.dk

ANTAGET: 15. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. oktober 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Hansen S, Wissenberg M, Rajan S et al. Danish Cardiac Arrest Registry – out-of-hospital cardiac arrest in Denmark 2001–2014. <http://genoplivning.dk/wp-content/uploads/2016/05/Rapport-fra-Dansk-Hjertestopregister-2001-2014.pdf> (3. sep 2017).
- Sasson C, Rogers MAM, Dahl J et al. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:63–81.
- HACA Investigators. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549–56.
- Callaway CW, Soar J, Aibiki M et al. Advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2015;132:84–145.
- Mosier JM, Kelsey M, Raz Y et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Crit Care* 2015;19:431.
- Sakamoto T, Morimura N, Nagao K et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 2014;85:762–8.
- Maekawa K, Tanno K, Hase M et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis. *Crit Care Med* 2013;41:1186–96.
- Le Guen M, Riou B, Nicolas-Robin A et al. Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care* 2011;15:R29.
- Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T et al. Assessment of outcomes and differences between in- and out-of-hospital cardiac arrest patients treated with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support. *Resuscitation* 2010;81:968–73.
- Wang CH, Chou NK, Becker LB et al. Improved outcome of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest – a comparison with that for extracorporeal rescue for in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1219–24.
- Leick J, Szardien S, Fischer-Rasokat U et al. Door-to-implantation time of extracorporeal life support systems predicts mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Res Cardiol* 2013;102:661–9.
- Haneya A, Philipp A, Diez C et al. A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83:1331–7.
- Johnson NJ, Acker M, Hsu CH et al. Extracorporeal life support as rescue strategy for out-of-hospital and emergency department cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1527–32.
- Pozzi M, Koffel C, Armoiry X et al. Extracorporeal life support for refractory out-of-hospital cardiac arrest: should we still fight for? *Int J Cardiol* 2016;204:70–6.
- Avalli L, Maggioni E, Formica F et al. Favourable survival of in-hospital compared to out-of-hospital refractory cardiac arrest patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: an Italian tertiary care centre experience. *Resuscitation* 2012;83:579–83.
- Fjølner J, Greisen J, Jørgensen MRS et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest in a Danish health region. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:176–85.
- de Waha S, Fuernau G, Eitel I et al. Long-term prognosis after extracorporeal life support in refractory cardiogenic shock—results from a real-world cohort. *EuroIntervention* 2016;12:414.
- Debaty G, Babaz V, Durand M et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;112:1–10.
- Lebreton G, Pozzi M, Luyt CE et al. Out-of-hospital extra-corporeal life support implantation during refractory cardiac arrest in a half-marathon runner. *Resuscitation* 2011;82:1239–42.
- Lamhaut L, Hutin A, Deutsch J et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR) in the prehospital setting: an illustrative case of eCPR performed in the Louvre Museum. *Prehospital Emerg Care* 2017;21:386–9.
- Arlt M, Philipp A, Voelkel S et al. Out-of-hospital extracorporeal life support for cardiac arrest – a case report. *Resuscitation* 2011;82:1243–5.

22. Adnet EF, Baud F, Cariou A et al. Recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:182-6.
23. Wanscher M, Agersnap L, Ravn J et al. Outcome of accidental hypothermia with or without circulatory arrest. *Resuscitation* 2012;83:1078-84.
24. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;95:100-47.
25. Reynolds JC, Frisch A, Rittenberger JC et al. Duration of resuscitation efforts and functional outcome after out-of-hospital cardiac arrest: when should we change to novel therapies ? *Circulation* 2013;128:2488-94.
26. Kim Y, Young W, Ahn S et al. The impact of downtime on neurologic intact survival in patients with targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: national multicenter cohort study. *Resuscitation* 2016;105:203-8.
27. Grunau B, Reynolds J, Scheuermeyer F et al. Relationship between time-to-ROSC and survival in out-of-hospital cardiac arrest EPCR candidates: when is the best time to consider transport to hospital? *Prehosp Emerg Care* 2016;20:615-22.
28. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg* 2014;97:610-6.
29. Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD et al. Extracorporeal resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in adults: a systematic review of international practices and outcomes. *Resuscitation* 2017;101:12-20.