



Europejska  
Rada Resuscytacji  
[www.erc.edu](http://www.erc.edu)

Polska  
Rada Resuscytacji  
[www.prc.krakow.pl](http://www.prc.krakow.pl)



# EPIDEMIOLOGIA ZATRZYMANIA KRAŻENIA W EUROPIE



Kraków 2021

Tłum. Jacek Smereka

# Spis treści

## **Wytyczne resuscytacji 2021: Epidemiologia zatrzymania krążenia w Europie . . . 5**

**Abstrakt . . . . . 5**

**Wprowadzenie i zakres . . . . . 5**

Strategia wyszukiwania . . . . . 6

Europa i świat . . . . . 6

**Najważniejsze informacje . . . . . 6**

Pozaszpitalne zatrzymanie krążenia . . . . . 6

Wewnątrzszpitalne zatrzymanie krążenia . . . . . 6

Odległe wyniki leczenia . . . . . 6

Rehabilitacja po zatrzymaniu krążenia . . . . . 6

**Kluczowe zalecenia  
(konsensus ekspertów – Rycina 1) . . . . . 7**

**Pozaszpitalne zatrzymanie krążenia . . . . . 7**

Częstość występowania . . . . . 7

Organizacja systemu . . . . . 8

Łańcuch przeżycia . . . . . 10

Wyniki leczenia pozaszpitalnego zatrzymania krążenia . . . 11

Pediatryczne pozaszpitalne zatrzymanie krążenia . . . . . 11

**Wewnątrzszpitalne zatrzymanie krążenia . . . . . 12**

Częstość występowania . . . . . 12

Organizacja systemu i łańcuch przeżycia . . . . . 12

- Wewnątrzszpitalne zatrzymanie krążenia  
– systemy wykrywania stanów krytycznych . . . . . 12

- Czasy reakcji w przypadku wewnątrzszpitalnego  
zatrzymania krążenia . . . . . 13

Wyniki leczenia wewnątrzszpitalnego zatrzymania  
krążenia . . . . . 13

**Przeżycie długoterminowe . . . . . 13**

Powrót do zdrowia i rehabilitacja po zatrzymaniu  
krążenia . . . . . 13

- Ocena długotrwałego powrotu do zdrowia  
po zatrzymaniu krążenia . . . . . 14
- Wyniki neurologiczne . . . . . 14
- Wyniki zgłaszane przez pacjentów . . . . . 14
- Zdolność powrotu do wcześniej podejmowanych  
czynności i ról (uczestnictwo w życiu społecznym) . . . . . 15
- Rehabilitacja . . . . . 16

**Warianty genetyczne a nagłe  
zatrzymanie krążenia . . . . . 17**

**Konflikt interesów . . . . . 18**

**Podziękowania . . . . . 18**

**Piśmiennictwo . . . . . 18**





# Wytyczne resuscytacji 2021: Epidemiologia zatrzymania krążenia w Europie

**Jan-Thorsten Gräsner<sup>a,n,\*</sup>, Johan Herlitz<sup>b</sup>, Ingvild B.M. Tjelmeland<sup>a,c</sup>, Jan Wnent<sup>a,n,o</sup>,  
Siobhan Masterson<sup>d</sup>, Gisela Lilja<sup>e</sup>, Berthold Bein<sup>f,g</sup>, Bernd W. Böttiger<sup>h</sup>,  
Fernando Rosell-Ortiz<sup>i</sup>, Jerry P Nolan<sup>j,k</sup>, Leo Bossaert<sup>l</sup>, Gavin D. Perkins<sup>j,m</sup>**

<sup>a</sup> University Hospital Schleswig-Holstein, Institute for Emergency Medicine, Kiel, Germany

<sup>b</sup> Prehospiten-Centre for Prehospital Research, Faculty of Caring Science, Work-Life and Social Welfare, University of Borås, Borås, Sweden

<sup>c</sup> Division of Prehospital Services, Oslo University Hospital, Norway

<sup>d</sup> National Ambulance Service and National University of Ireland, Galway, Ireland

<sup>e</sup> Lund University, Skane University Hospital, Department of Clinical Sciences Lund, Neurology, Lund, Sweden

<sup>f</sup> Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Asklepios Hospital St. Georg, Hamburg, Germany

<sup>g</sup> Semmelweis University, Faculty of Medicine, Hamburg, Germany

<sup>h</sup> Medical Faculty and University Hospital of Cologne, Germany

<sup>i</sup> Servicio de Urgencias y Emergencias 061 de La Rioja, Spain

<sup>j</sup> Warwick Clinical Trials Unit, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, CV4 7AL, UK

<sup>k</sup> Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Royal United Hospital, Bath, UK

<sup>l</sup> University of Antwerp, Antwerp, Belgium

<sup>m</sup> University Hospital Birmingham, Birmingham, B9 5SS, UK

<sup>n</sup> University Hospital Schleswig-Holstein, Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Kiel, Germany

<sup>o</sup> University of Namibia, School of Medicine, Windhoek, Namibia

## Abstrakt

W tej części Wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji 2021 przedstawiono najważniejsze informacje na temat epidemiologii oraz wyników leczenia wewnątrz- i pozaszpitalnego zatrzymania krążenia. Podkreślono kluczowe znaczenie współpracy w ramach Europejskiego Rejestru Zatrzymania Krążenia (EuReCa, *European Registry of Cardiac Arrest*). Wymieniono zalecenia, które umożliwią systemom opieki zdrowotnej prowadzenie rejestrów jako platformy poprawy jakości, a także ułatwią planowanie systemów ochrony zdrowia i reagowanie w przypadkach zatrzymania krążenia.

**Słowa kluczowe:** zatrzymanie krążenia, epidemiologia, częstość występowania zatrzymania krążenia

## Wprowadzenie i zakres

Nagle zatrzymanie krążenia jest trzecią co do częstości przyczyną zgonów w Europie<sup>1-3</sup>. Podjęto wiele wysiłków, aby zrozumieć tło i przyczyny zatrzymania krążenia oraz różnice w częstości jego występowania w obrębie poszczególnych krajów i pomiędzy nimi. Czynniki wpływające na przeżycie po pozaszpitalnym (OHCA, *Out-of-Hospital Cardiac Arrest*) i wewnątrzszpitalnym (IHCA, *In-Hospital Cardiac Arrest*) zatrzymaniu krążenia są dobrze poznane, istnieją jednak znaczne różnice w zakresie częstości występowania i wyników leczenia. Różnice te mogą wynikać z odmienności dotyczących gromadzenia danych (np. definicja przypadku, metody ustalania diagnozy i weryfikacja wyników leczenia), charakterystyki przypadków (np. wiek, status społeczno-ekonomiczny, choroby współistniejące), struktury opieki (np. różne rodzaje systemów ratownictwa medycznego lub organizacji zespołów reagujących na IHCA, zróżnicowanie geograficzne, stosowanie programów *community responders* – wolontariuszy przeszkolonych w udzielaniu pierwszej pomocy), procesu opieki (np. czas reakcji zespołu ratownictwa medycznego, czas do podjęcia defibry-

lacji, opieka po resuscytacji), a także jakości leczenia zapewnianego przez personel medyczny (np. jakość resuscytacji krążeniowo-oddechowej, zakres interwencji, decyzje dotyczące wdrożenia i zaprzestania czynności resuscytacyjnych)<sup>4</sup>. Na początku lat 90. XX w. opublikowano pierwsze wytyczne Utstein, które miały pomóc naukowcom i praktykom w zgłaszaniu konkretnych danych z użyciem takich samych definicji<sup>5</sup>. Przewidywano, że doprowadzi to do lepszego zrozumienia epidemiologii zatrzymania krążenia, ułatwi porównania między systemami i wewnątrz nich, umożliwi zestawienie korzyści płynących z różnych podejść systemowych, będzie motorem poprawy jakości, wskaże luki w wiedzy i wesprze badania kliniczne<sup>6</sup>.

Właściwe i wiarygodne dane są niezbędne do zrozumienia przyczyn oraz sposobu i wyników leczenia zatrzymania krążenia, niezależnie od miejsca, w którym do niego doszło. W niniejszym rozdziale przedstawiamy przegląd przyczyn, częstości występowania i wyników leczenia zatrzymania krążenia w Europie. Ważne jest, aby przy analizie porównawczej wyników uwzględniać uwarunkowania lokalne.

## Strategia wyszukiwania

Dla każdej części niniejszych wytycznych opracowano odrębną strategię wyszukiwania. Wyszukiwania przeprowadzono w bazie MEDLINE. Uwzględniono wyłącznie publikacje w języku angielskim z ostatnich 10 lat, chyba że w danym przypadku dostępna literatura była bardzo skąpa. Streszczenia weryfikowało co najmniej 2 autorów, a odpowiednie artykuły zostały przeanalizowane na podstawie ich pełnych tekstów. Wykluczono wszelkie badania, które w oczywisty sposób nie dotyczyły pacjentów z Europy ani populacji europejskich.

## Europa i świat

Częstość występowania IHCA poza Europą odzwierciedlają w sposób najbardziej wyczerpujący dane z rejestru *Get With The Guidelines-Resuscitation Registry*, prowadzonego przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association)<sup>2</sup>. W latach 2003-2007 szacowana częstość występowania IHCA w Stanach Zjednoczonych wynosiła ok. 6-7 przypadków na 1000 przyjęć do szpitala<sup>7</sup>. Na podstawie danych z 2017 r. pochodzących ze wspomnianego rejestru ustalono odsetek przeżycia do momentu wypisu ze szpitala na poziomie 25%<sup>8</sup>. Dane z brytyjskiego *National Cardiac Arrest Audit* (NCAA) i duńskiego *In-Hospital Cardiac Arrest Registry* (DANARREST) wskazują na mniejszą częstość występowania IHCA (odpowiednio 1,6 i 1,8 na 1000 przyjęć do szpitala) w porównaniu ze Stanami Zjednoczonymi<sup>9,10</sup>. Poza Europą opublikowano też wiele badań dotyczących częstości występowania i wyników leczenia OHCA, z których wynika, że wskaźnik przeżycia wynosi 3-6% w Azji<sup>11</sup>, 11% w Stanach Zjednoczonych<sup>11a</sup> oraz 12% w Australii i Nowej Zelandii<sup>12</sup>. Niektóre z zaobserwowanych rozbieżności między tymi badaniami są rezultatem zróżnicowania na poziomie pacjenta, obszaru i kraju, istnieją też jednak różnice dotyczące obliczeń i kategoryzacji.

Niniejsze wytyczne zostały opracowane i uzgodnione przez członków grupy opracowującej wytyczne dotyczące Epidemiologii. Zastosowaną metodologię przedstawiono w streszczeniu. W październiku 2020 r. wytyczne udostępniono publicznie, aby umożliwić zgłaszanie uwag. Informacje zwrotne zostały przeanalizowane przez zespół redakcyjny i posłużyły do uzupełnienia wytycznych. Następnie wytyczne zostały przedstawione na Walnym Zgromadzeniu Europejskiej Rady Resuscytacji, które zatwierdziło ich treść 10 grudnia 2020 r.

## Najważniejsze informacje

### Pozaszpitalne zatrzymanie krążenia

- W projekcie Europejskiego Rejestru Zatrzymania Krążenia (EuReCa, *European Registry of Cardiac Arrest*) uczestniczyło 29 krajów.
- Rejestry OHCA są prowadzone w ok. 70% krajów europejskich, ale zakres gromadzonych w nich danych jest bardzo zróżnicowany.
- Roczna częstość występowania OHCA w Europie wynosi 67-170 na 100 000 mieszkańców.

- Resuscytacja jest podejmowana lub kontynuowana przez zespoły ratownictwa medycznego w ok. 50-60% przypadków (19-97 na 100 000 mieszkańców).
- Wskaźniki czynności resuscytacyjnych prowadzonych przez osoby postronne różnią się w obrębie poszczególnych krajów oraz pomiędzy nimi (średnia wartość tego wskaźnika to 58%, zakres: 13-83%).
- Wykorzystanie automatycznych defibrylatorów zewnętrznych (AED, *Automated External Defibrillator*) pozostaje w Europie na niskim poziomie (średnio 28%, zakres: 3,8-59%).
- W 80% krajów europejskich stosuje się wspomaganie resuscytacji krążeniowo-oddechowej przez dyspozytora, a 75% posiada rejestr AED. W większości (90%) krajów prowadzi się opiekę poresuscytacyjną w ośrodkach leczenia zatrzymania krążenia.
- Wskaźnik przeżycia do czasu wypisu ze szpitala wynosi średnio 8% i waha się w zakresie 0-18%.
- Obserwowane różnice dotyczące częstości występowania OHCA i wskaźnika przeżycia przynajmniej częściowo wynikają z odmienności systemów ratownictwa medycznego w Europie.

### Wewnątrzszpitalne zatrzymanie krążenia

- Roczna częstość występowania IHCA w Europie wynosi 1,5-2,8 na 1000 przyjęć do szpitala.
- Czynniki związanymi z przeżyciem są: rytm początkowy, miejsce wystąpienia zatrzymania krążenia i stopień zaawansowania monitorowania w momencie zatrzymania krążenia.
- Odsetek przeżyć 30-dniowych lub przeżyć do czasu wypisu ze szpitala wynosi 15-34%.

### Odległe wyniki leczenia

- W krajach europejskich, w których rutynowo stosowane są protokoły zaprzestania leczenia podtrzymującego funkcje narządów (WLST, *Withdrawal of Life Sustaining Treatment*), dobry wynik neurologiczny obserwuje się u >90% chorych. Większość pacjentów jest w stanie wrócić do pracy.
- W krajach, w których WLST nie jest stosowane, częściej odnotowuje się niekorzystne wyniki neurologiczne (50%, w tym 33% w trwałym stanie wegetatywnym).
- U pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia i u których obserwuje się dobry wynik neurologiczny, często występują zaburzenia neurokognitywne, zmęczenie i problemy emocjonalne. Powodują one obniżenie jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL, *Health-Related Quality of Life*).
- U pacjentów i ich rodzin może wystąpić zespół stresu pourazowego.

### Rehabilitacja po zatrzymaniu krążenia

- Istnieją duże różnice w zakresie świadczenia usług rehabilitacyjnych po zatrzymaniu krążenia.
- Wielu pacjentów nie ma dostępu do rehabilitacji po zatrzymaniu krążenia.

## Kluczowe zalecenia (konsensus ekspertów – Rycina 1)

- Systemy ochrony zdrowia powinny dysponować rejestrami populacyjnymi pozwalającymi monitorować częstość występowania zatrzymania krążenia, charakter przypadków, sposób leczenia i jego wyniki.
- Rejestry powinny uwzględniać wytyczne Utstein dotyczące definicji poszczególnych danych i zgłaszania wyników.
- W planowaniu systemów ochrony zdrowia i reagowania na zatrzymanie krążenia należy wykorzystywać dane z rejestrów.
- Zachęca się państwa europejskie do udziału w rejestrze EuReCa, ponieważ taka współpraca pozwoli poszerzyć dostępną wiedzę na temat epidemiologii i wyników leczenia zatrzymania krążenia w Europie.
- Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań i zwiększenia dostępności usług rehabilitacyjnych po resuscytacji.
- Ze względu na rozwój badań dotyczących czynników genetycznych i epigenetycznych przewiduje się, że ich znaczenie kliniczne będzie coraz lepiej poznawane. Obecnie nie istnieją szczególne wytyczne w zakresie resuscytacji pacjentów ze stwierdzonymi predyspozycjami genetycznymi.

## Pozaszpitalne zatrzymanie krążenia

### Częstość występowania

Rzeczywista częstość występowania OHCA w Europie nie jest znana. Dostępne piśmiennictwo w dużej mierze opiera się na doniesieniach o OHCA z interwencją zespołów ratownictwa medycznego. W związku z tym przedstawiana częstość występowania OHCA może być zaniżona, ponieważ w niektórych krajach – ze względu na uwarunkowania kulturowe lub przekonania – osoby postronne będące świadkami zatrzymania krążenia nie zawsze wzywają pomoc. Inne powody niewzywania służb ratowniczych mogą obejmować brak osób postronnych, uznanie chorego za zmarłego, istnienie decyzji o niepodjęciu resuscytacji krążeniowo-oddechowej (DNACPR, *Do Not Attempt CardioPulmonary Resuscitation*), a także uznanie wezwania pomocy za niezasadne ze względu na występowanie u chorego innych poważnych schorzeń. Przypadki OHCA z interwencją zespołów ratownictwa medycznego można podzielić na dwie grupy: (1) te, w których podjęto próbę resuscytacji; (2) te, w których nie podjęto próby resuscytacji. Dostępnych jest więcej informacji na temat liczby pacjentów

**EPIDEMIOLOGIA 2021**

# 5 ZASAD GŁÓWNYCH




**1. REJESTRY**

- Systemy ochrony zdrowia powinny prowadzić oparte na danych populacyjnych rejestr częstości występowania, opisów przypadków, postępowania leczniczego oraz wyników leczenia zatrzymań krążenia
- Rejestry powinny być prowadzone zgodnie z rekomendacjami Utstein

**2. POZASZPITALNE NZK**

- Dane z rejestrów powinny służyć systemom ochrony zdrowia w planowaniu i opracowaniu strategii reagowania na zatrzymanie krążenia
- Zachęca się wszystkie kraje europejskie do współpracy w Europejskim Rejestrze Zatrzymań Krążenia (EuReCa)

**3. WEWNĄTRZSZPITALNE NZK**

- Dane z rejestrów powinny służyć systemowi ochrony zdrowia w tworzeniu strategii planowania leczenia i reagowania na zatrzymanie krążenia

**4. ODLEGŁE WYNIKI LECZENIA**

- Klinicyści powinni być świadomi odległych konsekwencji NZK i korzystać ze wsparcia specjalistów, gdy jest to wskazane

**5. REHABILITACJA PO NZK**

- Potrzebne jest przeprowadzenie większej ilości badań oraz poszerzenie dostępu do rehabilitacji pacjentów po NZK

Rycina 1 – Podsumowanie kluczowych informacji epidemiologicznych.

Tabela 1 – Zgłaszana częstość występowania pozaszpitalnego zatrzymania krążenia i podejmowania resuscytacji

Państwo	Częstość występowania zatrzymania krążenia na 100 000 mieszkańców	Częstość podejmowania resuscytacji na 100 000 mieszkańców	Źródło
Hiszpania	–	19	Rosell-Ortiz 2017 <sup>20</sup>
Irlandia	–	54	<i>Irish National Out of Hospital Cardiac Arrest Register, Annual Report 2019</i>
Szwecja	–	61	<i>The Swedish Cardiopulmonary Resuscitation Registry; Det Svenska Hjärt-Lung räddningsregistret (www.hlrr.se)</i>
Norwegia	64	51	Tjelmeland 2020 <sup>20a</sup>
Dania	93	86	<i>Danish Out-of-Hospital Cardiac Arrest Registry (www.ohca.dk)</i>
Polska	170	97	Gach 2016 <sup>15</sup>

z OHCA, u których służby ratownicze podjęły próbę resuscytacji, niż na temat przypadków, w których służby te uczestniczyły w akcji, ale nie podjęły resuscytacji.

Rejestr EuReCa – międzynarodowy projekt Europejskiej Rady Resuscytacji – dostarcza najbardziej wszechstronnych informacji na temat epidemiologii zatrzymania krążenia w Europie<sup>1,13</sup>. Zgłaszana częstość występowania zatrzymania krążenia różni się znacznie w zależności od kraju, ale także od regionu w obrębie danego kraju (Tabela 1)<sup>14-19</sup>. W badaniu EuReCa ONE częstość występowania OHCA potwierdzonego przez zespół ratownictwa medycznego oszacowano na 84 na 100 000 mieszkańców rocznie (zakres: 28-160). Szacowana częstość występowania OHCA, w przypadku którego służby ratownicze podjęły próbę resuscytacji, wyniosła 49 na 100 000 mieszkańców (zakres: 19-104)<sup>13</sup>. W badaniu EuReCa TWO, stanowiącym kontynuację badania EuReCa ONE, gromadzono dane przez 3 miesiące. Częstość występowania OHCA potwierdzonego przez zespół ratownictwa medycznego wyniosła 89 na 100 000 mieszkańców rocznie (zakres: 53-166), a częstość podejmowania resuscytacji przez służby ratownicze była równa 56 na 100 000 mieszkańców (zakres: 27-91)<sup>1</sup>. Z badań tych wynika, że próby resuscytacji podejmuje się w ok. 50-60% przypadków, w których interweniuje zespół ratownictwa medycznego i w których rozważa się resuscytację. Prawdopodobnie jednak dane te są w znacznym stopniu zaniżone; ponadto istotnie różnią się one między krajami (zob. Tabela 1).

W ostatnich latach liczba zgłaszanych przypadków OHCA w Europie wzrosła w porównaniu z sytuacją sprzed 10-20 lat. Nie jest jasne, czy różnice te odzwierciedlają zwiększoną częstość występowania czy też jedynie bardziej wyczerpującą sprawozdawczość. Prawdopodobnie można je – przynajmniej częściowo – wyjaśnić udoskonaleniem metod identyfikacji przypadków oraz poszerzeniem zasięgu regionalnych i krajowych rejestrów.

## Organizacja systemu

Zróznicowanie organizacyjne systemów ratownictwa medycznego w Europie jest częstym tematem podnoszonym przy omawianiu międzynarodowych rejestrów<sup>12,22-25</sup>. Prawdopodobnie odpowiada ono, przynajmniej częściowo, za obserwowane odmienności w zakresie wskaźników przeżycia chorych z OHCA. W ramach przygotowań do aktualizacji wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji przeprowadzono w okresie od października 2019 r. do stycznia

2020 r. przegląd systemów ratownictwa medycznego w 28 krajach europejskich. Potwierdzono w nim wcześniejsze ustalenia międzynarodowe, wykazując znaczne różnice w liczbie akcji zespołów ratunkowych, poziomie wykszolenia, dostępności ratownictwa medycznego z powietrza oraz dostępności osób udzielających pierwszej pomocy<sup>21</sup>.

W okresie prowadzenia wspomnianego badania gęstość zaludnienia w krajach w nim uczestniczących wahała się od 3,6 do prawie 510 osób/km<sup>2</sup>. Chociaż charakterystyka populacji wyjaśnia część omawianych różnic, istnieją duże rozbieżności dotyczące podstawowych wskaźników działalności ratownictwa medycznego. Przykłady obejmują liczbę interwencji ratownictwa medycznego na 1 000 mieszkańców oraz czas reakcji. Większość krajów zgłosiła dostępność szpitali zapewniających opiekę poresuscytacyjną zgodnie z poprzednimi wytycznymi Europejskiej Rady Resuscytacji, odnotowano jednak znaczne różnice w liczbie szpitali z całodobowymi oddziałami ratunkowymi na milion mieszkańców. To zróżnicowanie dostępności i struktury opieki medycznej może tłumaczyć niektóre z różnic we wskaźnikach przeżycia oraz wynikach leczenia po zatrzymaniu krążenia.

W 65% krajów objętych badaniem wszystkie centra dyspozytorskie zostały zgłoszone jako element systemu ratownictwa medycznego, a w 14% tylko niektóre centra dyspozytorskie stanowiły część systemu ratownictwa. Liczba dyspozytorów wahała się w zakresie 0,35-3,3 na milion mieszkańców, co oznacza, że nie była bezpośrednio powiązana z wielkością kraju ani jego populacji. Łącznie 23 z 28 krajów zgłosiły, że stosują wspomaganie resuscytacji krążeniowo-oddechowej przez dyspozytora; w większości z nich wykorzystuje się ujednolicone protokoły dla dyspozytorów i ujednolicone instrukcje dotyczące resuscytacji wspomaganą przez dyspozytora. Z kolei w 21 krajach prowadzi się rejestry AED, najczęściej dostępne w dyspozytoriach.

Medianę czasu reakcji zespołów ratownictwa medycznego dla obszarów miejskich w Europie wynoszącą poniżej 10 minut osiągnięto jedynie w 32% krajów. Medianę czasu reakcji poniżej 10 minut na obszarach wiejskich zgłoszono dla niektórych regionów większości krajów, ale nie cechowała ona żadnego kraju w całości. W tym kontekście zachęcająca jest obserwacja, że w co najmniej 18 krajach europejskich zorganizowano systemy reagowania w zakresie pierwszej pomocy. W jednym z przeprowadzonych niedawno badań europejskich opisano jednak wiele systemów pierwszej pomocy i podkreślono ich zróżnicowanie w obrę-



bie regionów poszczególnych krajów<sup>26</sup>. Wprowadzenie systemów pierwszej pomocy jest zjawiskiem pozytywnym, ale przyczynia się do pogłębienia różnic, które należy uwzględniać przy wyjaśnianiu odmienności uzyskiwanych wyników.

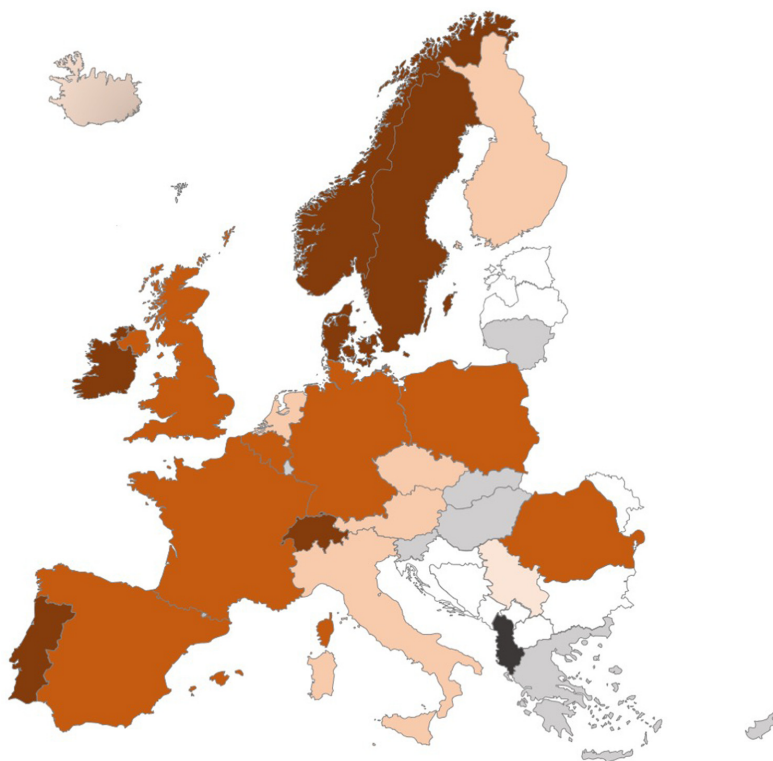
Odnotowano też różnice między krajami Europy w leczeniu zatrzymania krążenia podejmowanym na miejscu zdarzenia. Niektóre służby ratownictwa medycznego są zobowiązane rozpoczynając postępowanie po przybyciu na miejsce zdarzenia i nie mogą go przerwać – w tych krajach zgłoszona częstość występowania OHCA z interwencją zespołu ratunkowego przekroczyła 90 na 100 000 mieszkańców. W innych krajach zespół ratownictwa medycznego może zakończyć postępowanie resuscytacyjne i przetransportować pacjenta do szpitala wyłącznie po uzyskaniu powrotu spontanicznego krążenia (ROSC, *Return Of Spontaneous Circulation*). Nawet gdy dopuszczalne jest zakończenie resuscytacji na miejscu zdarzenia, większość krajów zezwala na transport z kontynuacją czynności resuscytacyjnych – w tym większość pod warunkiem zaistnienia szczególnych okoliczności.

W poprzednich wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji zalecano, aby chorzy z OHCA o przypuszczalnej przyczynie kardiogennej byli przewożeni do szpitala, który zapewni natychmiastową rewaskularyzację naczyń wieńcowych, kontrolę temperatury docelowej i prognozowanie neurologiczne. Od tego czasu w kilku krajach europejskich wzrosła liczba ośrodków leczenia zatrzymania krążenia (CAC, *Cardiac Arrest Centres*). Obecnie nie istnieje jednoznaczna definicja takiego ośrodka, ale powszechnie przyjmuje się, że jest to ośrodek opieki natychmiastowej, który zapewnia wczesną angiografię i interwencję wieńcową w nagłych przypadkach, kontrolę temperatury docelowej oraz całodobową opiekę w warunkach intensywnej terapii<sup>27</sup>. Z poprawą wyników leczenia po zatrzymaniu krążenia najściślej wiążą się

dwie interwencje poresuscytacyjne: wczesna angiografia wieńcowa i kontrola temperatury docelowej, zwłaszcza u pacjentów z początkowym rytmem defibrylacyjnym i przypuszczalną kardiogeną przyczyną zatrzymania krążenia<sup>28-37</sup>. Uzasadnienie tych interwencji omówiono w innym miejscu. Częstość stosowania angiografii wieńcowej i kontroli temperatury docelowej po OHCA w Europie jest różna, a we wspomnianym przeglądzie 3 kraje europejskie podały, że nie ma w nich szpitali gwarantujących pacjentom z OHCA wszystkie wymienione świadczenia.

W 2012 r. Parlament Europejski opublikował pisemną deklarację (0011/2012) zalecającą wszystkim państwom członkowskim wprowadzenie jednolitych programów szkolenia osób nieposiadających wykształcenia medycznego i zainstalowania AED w miejscach publicznych, dostosowanie przepisów w sposób ułatwiający prowadzenie resuscytacji krążeniowo-oddechowej i defibrylacji przez osoby bez wykształcenia medycznego, a także zorganizowanie systematycznego gromadzenia danych dotyczących zatrzymania krążenia w celu uzyskiwania informacji zwrotnych i zarządzania jakością (<https://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-%2f%2fEP%2f%2fNONSGML%2bWDECL%2bP-7-DCL-2012-0011%2b0%2bDOC%2bPDF%2bV0%2f%2fPL>).

Samo gromadzenie danych w rejestrach nie gwarantuje poprawy wskaźników przeżycia, ale niedostępność podstawowych parametrów może utrudniać rutynowe monitorowanie i śledzenie wyników leczenia OHCA. We wspomnianym przeglądzie 6 krajów podało, że posiada rejestry obejmujące całą populację, a 14 krajów podało, że prowadzi rejestry dotyczące jedynie części populacji. Spośród tych 20 państw tylko 13 (65%) dysponuje informacjami na temat ROSC ze wszystkich obszarów objętych badaniem, a 7 (35%) gromadzi dane w zakresie ROSC na niektórych obszarach<sup>21</sup>. Istnienie rejestrów zatrzymania krążenia w 20 z 28 krajów



Rycina 2 – Rejestry krajowe w Europie. Ciemnobrązowy oznacza rejestr obejmujący cały kraj, jasnobrązowy – rejestr obejmujący niektóre obszary danego kraju, kolor jasnopomarańczowy – kilka lokalnych rejestrów, szaropomarańczowy – jeden lokalny rejestr, szary – brak lokalnych rejestrów, czarny – brak informacji o rejestrach. Kolor biały wskazuje, że dany kraj nie uczestniczył w badaniu<sup>21</sup>

uczestniczących w badaniu oznacza, że dane z rejestrów są dostępne w wielu państwach europejskich. Wyniki przeglądu sugerują również potrzebę ponownego podkreślenia, że wskaźniki przeżycia stanowią podstawowy element gromadzonych danych. Jest to warunek porównywania rezultatów leczenia i odwoływania się do danych z krajów, które osiągnęły wysokie wskaźniki przeżycia (Rycina 2)<sup>6</sup>.

W przeglądzie systematycznym ILCOR przedstawiono dowody o niskim poziomie wiarygodności wskazujące, że ze wskaźnikami przeżycia wiążą się raczej umiejętności w zakresie resuscytacji niż wieloletnie doświadczenie. Nie ma pewności co do tego, jak na wyniki leczenia wpływa oparcie systemu ratownictwa medycznego na ratownikach medycznych lub na lekarzach<sup>39,40</sup>. Stwierdzono, że odmienności w praktykach zespołów ratowniczych w zakresie podejmowania resuscytacji i transportu odnotowane między 10 ośrodkami w Stanach Zjednoczonych przyczyniają się do różnic we wskaźnikach przeżycia w przypadku OHCA<sup>41</sup>, a służby ratownictwa medycznego uzyskujące najwyższe wskaźniki przeżycia częściej cechowały się: prowadzeniem terapii przez zespół liczący więcej niż 6 osób, krótszym odstępem między wezwaniem a reakcją zespołu ratownictwa medycznego, większą liczbą prób wykorzystania zaawansowanych procedur udrożniania dróg oddechowych, a także stosowaniem resuscytacji opartej na systemie podstawowych i zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych<sup>42</sup>. Przegląd przygotowany przez Europejską Radę Resuscytacji wykazał różnice w zakresie personelu zatrudnionego w systemach ratownictwa medycznego oraz poziomów i rodzajów interwencji, które zespół ratownictwa medycznego może przeprowadzać bez nadzoru lekarza. Szkolenia zespołowe w zakresie resuscytacji z udziałem całego personelu ratowniczego odbywają się na niektórych obszarach 26 krajów, a dane dotyczące wyników resuscytacji w czasie rzeczywistym są gromadzone na potrzeby informacji zwrotnych i sprawozdawczości w 16 krajach, choć tylko na Cyprze wykorzystuje się je na wszystkich obszarach. Wszystkie pojazdy służb ratowniczych wysłanych do pacjentów z OHCA są wyposażone w defibrylatory, natomiast mechaniczne urządzenia do resuscytacji są dostępne na wszystkich obszarach jedynie 3 krajów<sup>21</sup>.

## Łańcuch przeżycia

W Europie uniwersalnym numerem alarmowym jest 112 (<http://data.europa.eu/eli/dir/2002/21/oj>). Wybierając numer 112 mieszkańcy Europy mogą połączyć się z dyspozytornią pogotowia ratunkowego bezpośrednio (procedura jednoetapowa) lub za pośrednictwem systemu przyjmowania zgłoszeń, który przekazuje połączenie do dyspozytorni (procedura dwuetapowa). W większości krajów europejskich dostępny jest również lokalny numer telefonu alarmowego. Wykazano, że czas od pierwszego sygnału telefonicznego do uzyskania odpowiedzi dyspozytora ratownictwa medycznego jest znacznie dłuższy, gdy połączenie jest kierowane przez system przyjmowania zgłoszeń niż przy bezpośrednim kontakcie z dyspozytorem ratownictwa medycznego<sup>43</sup>. W badaniu francuskim dowiedziono, że wskaźniki 30-dniowego przeżycia pacjentów z OHCA są korzystniejsze, gdy pierwsze wezwanie zostaje odebrane w ramach procedury jednoetapowej w porównaniu z procedurą dwuetapową<sup>44</sup>.

Łańcuch przeżycia w przypadku poszkodowanego z OHCA po raz pierwszy opisał Friedrich Wilhelm Ahnefeld w 1967 r. Pod-

kreślił on znaczenie czasu podjęcia poszczególnych interwencji (przedstawionych jako ogniwa) dla zmaksymalizowania szansy przeżycia<sup>45</sup>. Koncepcja ta została rozwinięta w 1988 r. przez Mary M. Newman z *Sudden Cardiac Arrest Foundation* w Stanach Zjednoczonych<sup>46</sup>, a następnie zmodyfikowana i uaktualniona przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (*American Heart Association*) w roku 1991<sup>47</sup>. Pierwszym ogniwem w łańcuchu przeżycia jest wczesne rozpoznanie zatrzymania krążenia i wezwanie służb ratunkowych. Jednocześnie powinno nastąpić wczesne podjęcie resuscytacji przez świadka zdarzenia, ewentualnie przy wsparciu ze strony dyspozytora. Resuscytacja krążeniowo-oddechowa prowadzona przez świadka to jedna z kluczowych interwencji, które poprawiają wskaźniki przeżycia pacjentów z OHCA – może się ona przyczynić do trzykrotnego wzrostu wskaźników przeżycia z korzystnym wynikiem neurologicznym<sup>48,49</sup>. Dlatego w Europie i na świecie podjęto wiele różnych działań mających na celu zwiększenie częstości podejmowania resuscytacji przez świadków zdarzenia<sup>50</sup>. W przeglądzie systematycznym ILCOR opublikowano dowody o niskim poziomie wiarygodności wskazujące, że wspomaganie resuscytacji krążeniowo-oddechowej przez dyspozytora poprawia wyniki uzyskiwane u pacjentów z zatrzymaniem krążenia<sup>51</sup>. Wydaje się, że w ostatnich latach praktyka ta jest jednym z czynników zwiększających częstość podejmowania resuscytacji przez świadków<sup>48</sup>. W badaniach EuReCa ONE i EuReCa TWO wykazano, że wskaźnik wykonywania resuscytacji krążeniowo-oddechowej wspomaganiej przez dyspozytora wzrósł z 29,9% w roku 2014 do 53,2% w roku 2017<sup>1,13</sup>.

Wskaźnik podejmowania resuscytacji krążeniowo-oddechowej przez świadków zdarzenia jest jednak bardzo zróżnicowany w poszczególnych krajach europejskich i pomiędzy nimi. W badaniu EuReCa ONE oszacowano, że w 27 krajach uczestniczących w badaniu wynosi on średnio 47,9%<sup>13</sup>. W badaniu EuReCa TWO z 2017 r., w którym uwzględniono 28 krajów europejskich, wskaźnik ten wyniósł ogólnie 58% i wahał się od 13% w Serbii do 83% w Norwegii<sup>1</sup>.

Wspomniane różnice dotyczące resuscytacji prowadzonej przez świadków zdarzenia mogą przynajmniej częściowo wynikać z odmiennego interpretowania jej definicji. Ponieważ wzrasta zróżnicowanie osób udzielających pomocy i sposobów reagowania przed przybyciem zespołu ratownictwa medycznego w przypadku OHCA, trudniej jest określić, czy resuscytacja jest prowadzona przez osobę postronną czy też stanowi już element działań służb ratowniczych<sup>52</sup>.

Wykorzystanie AED w Europie nadal pozostaje rzadkie, choć na niektórych obszarach wskaźnik użycia AED jest wyższy. Na przykład w regionie Amsterdamu i Holandii Północnej AED zastosowano w 23-59% wszystkich przypadków OHCA, w których interweniował zespół ratownictwa medycznego<sup>53,54</sup>. Z kolei w Szwecji AED zastosowano w 15% przypadków OHCA, a w Kopenhadze (Dania) tylko w 3,8% przypadków<sup>55,56</sup>. Zaproponowano nowe inicjatywy mające na celu zwiększenie wykorzystania AED oraz prawdopodobieństwa dostarczenia AED na miejsce zdarzenia, np. z użyciem dronów<sup>57</sup>. Sugeruje się też zastosowanie systemów opartych na aplikacjach w celu lokalizowania osób postronnych i wysłania ich do chorych z OHCA, aby podejmowały natychmiastową resuscytację krążeniowo-oddechową, a także delegowania drugiej osoby po AED<sup>54,58-60</sup>. To, czy AED jest dostępny, zależy również od miejsca, w którym doszło do OHCA. Ok. 49% firm, które wzięły udział w badaniu ankietowym przeprowadzonym w Bel-

gii w latach 2012 i 2014, dysponowało defibrylatorem AED na terenie swojej siedziby<sup>61</sup>.

## Wyniki leczenia pozaszpitalnego zatrzymania krążenia

W rekomendacjach naukowych i zaleceniach Parlamentu Europejskiego (*Oświadczenie Parlamentu Europejskiego z dnia 14 czerwca 2012 r. w sprawie ustanowienia europejskiego tygodnia podnoszenia stanu świadomości na temat zatrzymania akcji serca*: <https://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2012-0266+0+DOC+XML+V0//PL>) podkreślono, jak ważne jest, aby każdy kraj posiadał wiedzę na temat własnych wyników leczenia OHCA i dążył do ich poprawy<sup>62</sup>.

Badanie EuReCa TWO wykazało, że całkowity wskaźnik przeżycia po OHCA w Europie wynosi 8%<sup>1</sup>. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie obejmującej 56 badań europejskich podano wskaźnik przeżycia do wypisu ze szpitala wynoszący 11,7% (95% CI: 10,5-13,0%)<sup>63</sup>. W rejestrze azjatyckim (*Pan-Asian registry*) zgłoszono wskaźnik przeżycia poniżej 8% (mniej niż 3% z dobrym wynikiem neurologicznym, zdefiniowanym jako wartość 1-2 uzyskana w skali *Cerebral Performance Category [CPC]*)<sup>11</sup>, w australijskim rejestrze Aus-ROC, obejmującym Australię i Nową Zelandię – 12%<sup>12</sup>, a w Stanach Zjednoczonych – ok. 11% (9% z dobrym stanem neurologicznym)<sup>8</sup>. Te średnie wartości szacunkowe opierają się na wskaźnikach przeżycia, które są bardzo zróżnicowane w poszczególnych krajach i pomiędzy krajami. Na przykład w badaniu EuReCa ONE średni wskaźnik przeżycia oszacowano na 10,3% przy zakresie 1,1-30,8% w poszczególnych analizowanych krajach europejskich. Najnowsze dane, pochodzące z badania EuReCa TWO, wskazują na średnie przeżycie na poziomie 8% (zakres: 0-18%)<sup>1</sup>. W ostatnich latach odnotowano następujące wskaźniki przeżycia w krajach europejskich: 7,9% w Anglii<sup>16</sup>, 4,9% we Francji<sup>64</sup>, 13% w Hiszpanii<sup>20</sup>, 13,2% w Niemczech (<https://www.reanimationsregister.de/downloads/oeffentliche-jahresberichte/rettungsdienst/142-2019-ausserklinischer-jahresbericht-2018/file.html>), 6% w Irlandii<sup>65</sup>, 11,2% w Szwecji<sup>65</sup>, 16% w Danii ([https://hjerTESTopregister.dk/?page\\_id=428](https://hjerTESTopregister.dk/?page_id=428)), 14% w Norwegii<sup>21</sup>.

Przeżycie po OHCA zależy też od wielu elementów wykraczających poza wczesne podjęcie resuscytacji, a zróżnicowanie wskaźników przeżycia odzwierciedla heterogenność czynników, które doprowadziły do OHCA. Na niejednorodność wskaźników przeżycia wpływają: płeć<sup>66,67</sup>, przyczyna zatrzymania krążenia, rytm przy wystąpieniu zatrzymania krążenia<sup>68-71</sup>, wcześniejsze i obecne choroby współistniejące<sup>72,73</sup>, miejsce zdarzenia<sup>74,75</sup>, ubóstwo społeczno-ekonomiczne<sup>76,77</sup> i pochodzenie etniczne pacjenta<sup>78</sup>. Kluczowe znaczenie ma również organizacja systemu ochrony zdrowia, który zapewnia opiekę, dostępne zasoby oraz koordynacja i działanie w każdym z ogniw łańcucha przeżycia<sup>79</sup>. W przeglądzie systematycznym ILCOR przedstawiono dowody o bardzo niskim poziomie wiarygodności, wskazujące, że wykorzystanie ośrodków leczenia zatrzymania krążenia poprawia wskaźniki przeżycia po OHCA<sup>80</sup>. Dostępność swoistych metod postępowania po resuscytacji, takich jak przeszkońska interwencja wieńcowa<sup>20,35,81</sup> i kontrola temperatury docelowej<sup>82-85</sup>, a także bardziej scentralizowana działalność ośrodków leczenia zatrzymania krążenia<sup>86,87</sup> stanowią kolejne czynniki, które mogą się przyczyniać do zróżnicowania wskaźników przeżycia pacjentów<sup>88-93</sup>. Na poziomie krajowym wpływ na liczbę osób, które przeżyją OHCA, oraz na jakość ich

życia ma również polityka w zakresie zdrowia publicznego oraz inicjatywy prawne i strategiczne funkcjonujące w szerszej przestrzeni społecznej<sup>94</sup>.

Powszechnie wiadomo, że także w obrębie służb ratowniczych o podobnej strukturze oraz między regionami tego samego kraju istnieje zmienność wskaźników przeżycia, nawet jeśli się uwzględni uwarunkowania demograficzne, charakterystykę zdarzenia i reakcję świadków<sup>13</sup>. Występuje również zmienność w obrębie samych służb w różnych okresach, która zwykle odzwierciedla tendencję do poprawy wskaźników przeżycia w miarę wdrażania działań o udowodnionym wpływie na przeżycie końcowe<sup>25,94</sup>. Zmienność dotyczącą odsetka prób resuscytacji odnotowano też pomiędzy krajami w Europie i pomiędzy różnymi systemami ratownictwa medycznego w danym kraju<sup>1,13,95</sup>. Nawet jednak mając świadomość wszystkich tych czynników, istotną część obserwowanych odmienności trudno wyjaśnić za pomocą obecnych systemów zbierania danych<sup>65</sup>. Należy zwrócić uwagę na różnorodność wyników uzyskiwaną przy porównywaniu danych pochodzących z prospektywnych rejestrów o zdefiniowanych *a priori* celach z danymi retrospektywnymi z rejestrów o charakterze administracyjnym<sup>8,96</sup>. Podobne wnioski dotyczą porównań między danymi z rejestrów a wynikami badań klinicznych prowadzonych przez te same służby<sup>16,97-99</sup>.

Rzetelne gromadzenie kluczowych danych (np. rytm przy wystąpieniu zatrzymania krążenia, obecność świadków, przyczyna zdarzenia) umożliwia analizę wskaźników przeżycia w określonych podgrupach. Najnowsze wytyczne Utstein zalecają kategoryzację pacjentów<sup>6</sup>, a grupa porównawcza Utstein (obecny świadek zdarzenia, początkowy rytm defibrylacyjny) jest szczególnie godna uwagi ze względu na typowo wyższe szanse przeżycia pacjenta – wynoszą one ok. 20% dla Anglii i nieco ponad 30% dla rejestru EuReCa<sup>1,8,100</sup>. Według badania EuReCa TWO pojedyncze kraje (Dania, Holandia, Szwecja, Czechy i Norwegia) uzyskiwały w tej grupie chorych wskaźniki przeżycia przekraczające 40%<sup>1</sup>.

Wskaźniki przeżycia pacjentów z etiologią urazową są mniej optymistyczne. Szacunkowo wahają się one w zakresie od 2% w rejestrze niemieckim i 2,8% w badaniu EuReCa TWO do 6,6% z dobrym stanem neurologicznym przy wypisie ze szpitala w kohorcie z konkretnego hiszpańskiego systemu ratownictwa medycznego<sup>1,101,102</sup>. Próbie resuscytacji po pourazowym zatrzymaniu krążenia wcześniej uważano za niecelową<sup>103</sup>, jednak w 2015 r. w specjalnym algorytmie Europejskiej Rady Resuscytacji przedstawiono szczegółowe zalecenia i interwencje, które mogą prowadzić do przeżycia pacjenta<sup>104</sup>.

## Pediatryczne pozaszpitalne zatrzymanie krążenia

Niejednolita definicja wieku dziecięcego utrudnia porównywanie wskaźników przeżycia w pediatrycznym OHCA. W najbardziej rozpowszechnionej definicji przyjmuje się wiek poniżej 18 lat, jednak w niektórych badaniach uwzględniano pacjentów do 21. roku życia. W zależności od analizowanych grup wiekowych istnieją odmienne charakterystyki, przyczyny i wskaźniki przeżycia<sup>105</sup>. Większość danych dotyczących wskaźników przeżycia chorych z pediatrycznym OHCA pochodzi z rejestrów amerykańskich i japońskich<sup>106,107</sup>, a tylko część z rejestrów lokalnych<sup>108,109</sup>. W odniesieniu do Europy kluczowe dane na temat liczby przypadków i trendów czasowych oferuje rejestr szwedzki<sup>110</sup>. W latach 1990-2012 odnotowano w nim dla grupy wiekowej poniżej 21 lat częstość występowania na poziomie 4,9 przypadku na 100 000 osobolat, nie licząc

przypadków z interwencją zespołów ratownictwa medycznego. Wskaźniki przeżycia przedstawiały się następująco: 5,1% wśród niemowląt (poniżej 1 roku), 11,0% wśród młodszych dzieci (1-4 lata), 7,5% wśród starszych dzieci (5-12 lat), 12,6% wśród młodzieży (12-21 lat). Dla przypadków z interwencją zespołów ratownictwa medycznego w latach 2011 i 2012 przeżycie wynosiło odpowiednio 14,9%, 22,2%, 21,2% i 17,9%<sup>111</sup>. Dane szwedzkie sugerują stopniowy wzrost wskaźników przeżycia w pediatrycznym OHCA.

## Wewnątrzszpitalne zatrzymanie krążenia

Podobnie jak w przypadku OHCA prawdziwa częstość występowania IHCA nie jest znana. Dostępne piśmiennictwo pochodzi często z pojedynczych ośrodków, co utrudnia uogólnianie, a ostatecznie wszystkie zgony, które występują w szpitalu, są spowodowane zatrzymaniem krążenia. W 2019 r. opublikowano zaktualizowany protokół Utstein dotyczący zgłaszania przypadków IHCA, podkreślając znaczenie ujednoliconego formularza dla analiz porównawczych danych z różnych regionów i krajów<sup>112</sup>.

## Częstość występowania

Rzeczywistą częstość występowania IHCA trudno oszacować z kilku powodów. Ostatecznie u wszystkich pacjentów, którzy umierają w szpitalu, dochodzi do zatrzymania krążenia, ale nie we wszystkich tych przypadkach należy brać pod uwagę podejmowanie resuscytacji. W badaniu przeprowadzonym w Göteborgu (Szwecja) porównano całkowitą liczbę zgonów wewnątrzszpitalnych w ciągu jednego roku z liczbą podjętych resuscytacji i stwierdzono, że resuscytację rozpoczęto tylko w 12% wszystkich przypadków IHCA<sup>113</sup>. W Szwecji stosunek częstości występowania OHCA do IHCA wyniósł 1,7:1 (*Szwedzki Rejestr Resuscytacji Krążeniowo-Oddechowej, Svenska Hjärt-Lung-räddningsregistret*), 1 listopada 2012 r.; [www.hlrr.se](http://www.hlrr.se)).

Wyniki wielu badań dotyczących IHCA mają ograniczone znaczenie, ponieważ dotyczą pojedynczych ośrodków. Zmienność częstości występowania IHCA można częściowo wytłumaczyć różnicami w polityce DNACPR poszczególnych krajów<sup>114</sup>. Źródłem trudności w zgłaszaniu IHCA mogą też być problemy logistyczne. Na przykład chorzy, u których podczas koronarografii wystąpi migotanie komór i którzy zostaną szybko poddani defibrylacji, nie zawsze są zgłaszani do rejestru.

Częstość występowania IHCA można wyrazić kilkoma metodami: w przeliczeniu na łóżko szpitalne, na przyjęcie do szpitala, na kraj/region/miasto. Częstość występowania IHCA na 1 000 przyjęć do szpitala wyniosła 2,8 w Polsce<sup>115</sup>, 1,8 w Danii<sup>10</sup> i Norwegii (dane niepublikowane), 1,7 w Szwecji<sup>116</sup>, 1,6 w Wielkiej Brytanii<sup>9</sup> i 1,5 w regionie Piemont we Włoszech<sup>117</sup>. W badaniu przeprowadzonym w Trondheim (Norwegia) udokumentowano 72 przypadki IHCA na 1 000 łóżek szpitalnych<sup>118</sup>.

Na częstość występowania IHCA wpływa również płeć. Stosunek częstości występowania IHCA u mężczyzn i u kobiet wynosi 1,4-1,6:1<sup>118</sup>. Można to w dużej mierze wytłumaczyć większą chorobowością i śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn<sup>119</sup>.

W niedawno przeprowadzonym badaniu europejskim 18 z 28 krajów zgłosiło, że istnieją w nich krajowe rejestry IHCA, ale jedy-

nie w 2 z nich (Szwecja i Dania) rejestr obejmuje wszystkie szpitale<sup>21</sup>.

## Organizacja systemu i łańcuch przeżycia

W 2017 r. na oddziałach szpitalnych w całej Europie leczonych było 89,4 mln osób, a w ostatnich latach liczba ta wzrosła (*Eurostat. Hospital discharges and length of stay statistics – Statistics Explained*, dane z 18.01.2020 r., [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Hospital\\_discharges\\_and\\_length\\_of\\_stay\\_statistics#Hospital\\_discharge](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Hospital_discharges_and_length_of_stay_statistics#Hospital_discharge)). Niestety, opieka medyczna w szpitalu nie jest wolna od powikłań i poważnych zdarzeń niepożądanych, które występują u ok. 10-20% ogółu pacjentów<sup>120</sup>. W dużym europejskim badaniu obserwacyjnym, które objęło ok. 46 000 pacjentów po zabiegach chirurgicznych, śmiertelność wyniosła 4%, przy czym różniła się ona istotnie między krajami<sup>121</sup>. Najbardziej niepokojącym wnioskiem z tego badania był jednak wysoki odsetek „niepowodzeń w czynnościach ratunkowych”, ponieważ 73% pacjentów, którzy zmarli, nie zostało przyjętych na oddział intensywnej terapii na żadnym etapie po operacji. Zdarzenia niepożądane były częściowo spowodowane niedostateczną opieką, ale większość z nich wynikała z postępu choroby podstawowej. Istnieją dwie główne różnice między IHCA i OHCA w odniesieniu do wykrywania i profilaktyki zatrzymania krążenia. Po pierwsze, w większości przypadków zdarzeniom zagrażającym życiu u pacjentów hospitalizowanych można zapobiec, ponieważ daje się je przewidzieć – kilka godzin, a nawet dni przed ich ewentualnym wystąpieniem obserwuje się bowiem pogorszenie parametrów życiowych<sup>120</sup>. Po drugie, odpowiednie monitorowanie chorych pozwala na wczesne wykrycie ryzyka – w takich warunkach zespół resuscytacyjny powinien zasadniczo funkcjonować jako zespół wczesnego lub szybkiego reagowania, a nie wyłącznie jako zespół resuscytacyjny. Przy niewłaściwym monitorowaniu sytuacji zagrażające życiu mogą być dostrzegane zbyt późno – a to prowadzi do wzrostu częstości resuscytacji wewnątrzszpitalnych i niespodziewanych zgonów<sup>122</sup>. Problem pogłębia się, gdy rośnie obciążenie pracą w szpitalach oraz liczba chorób współistniejących u pacjentów. W zaleceniach ILCOR dotyczących badań naukowych i leczenia z 2020 r. (*ILCOR 2020 Consensus on Science and Treatment Recommendations*) przedstawiono dowody o niskim poziomie wiarygodności, świadczące o tym, że systemy szybkiego reagowania zmniejszają częstość występowania IHCA i śmiertelność. Sformułowano zatem słabe zalecenie dotyczące wdrożenia systemu szybkiego reagowania (zespół szybkiego reagowania lub zespół resuscytacyjny)<sup>38</sup>. Pokrywa się to z wytycznymi Europejskiej Rady Resuscytacji dotyczącymi wprowadzenia systemu wczesnego ostrzegania w przypadku nieoczekiwanych sytuacji nagłych<sup>122</sup>.

## Wewnątrzszpitalne zatrzymanie krążenia – systemy wykrywania stanów krytycznych

W dniu 23 czerwca 2017 r. Europejska Rada Resuscytacji (*European Resuscitation Council*), Europejska Rada Anestezjologii (*European Board of Anaesthesiology*) oraz Europejskie Towarzystwo Anestezjologii (*European Society of Anaesthesiology*) wydały wspólne oświadczenie, w którym wezwały wszystkie europejskie szpitale do korzystania z tego samego wewnętrznego numeru alarmowego (2222) w celu wezwania pomocy, gdy u któregoś z pacjentów dojdzie do zatrzymania krążenia. Istnieje nadzieja, że

wprowadzenie jednolitego numeru telefonu alarmowego w szpitalu skróci czas oczekiwania na pomoc<sup>123</sup>.

### Czasy reakcji w przypadku wewnątrzszpitalnego zatrzymania krążenia

Zespoły szybkiego reagowania (*Rapid Response Team* – RRT) oraz zespoły resuscytacyjne (*Medical Emergency Team* – MET) się od zespołów zajmujących się wyłącznie resuscytacją lub zatrzymaniem krążenia tym, że ich zadaniem jest szybka identyfikacja i leczenie wewnątrzszpitalnych stanów nagłych w celu uniknięcia wystąpienia zatrzymania krążenia i niespodziewanych zgonów<sup>124</sup> (zob. Wytyczne dotyczące zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych). W przeciwieństwie do OHCA, w którym kluczem jest czas od zatrzymania krążenia do rozpoczęcia resuscytacji (przez świadków zdarzenia lub zespół ratownictwa medycznego), dane dotyczące skuteczności zespołów szybkiego reagowania w dużej mierze dotyczą kryteriów wezwania, chorób współistniejących i długości pobytu pacjenta w szpitalu przed wezwaniem<sup>125</sup>. Opóźnienia w leczeniu wiążą się z gorszymi jego wynikami<sup>126</sup>.

Niewiele jest także danych na temat czasu reakcji tradycyjnego zespołu resuscytacyjnego w przypadku IHCA. Duży rejestr szwedzki wskazuje jednak, że wydłużenie o ponad 1 minutę czasu od zatrzymania krążenia do wezwania pomocy lub rozpoczęcia resuscytacji, wydłużenie o ponad 2 minuty czasu od wezwania do przybycia zespołu ratunkowego oraz wydłużenie o ponad 3 minuty czasu od zatrzymania krążenia do defibrylacji wiążą się z gorszym ogólnym wynikiem leczenia<sup>127</sup>.

W nielicznych badaniach oceniono skuteczność zespołów resuscytacyjnych w redukcji częstości występowania niespodziewanych zgonów, nieplanowanych przyjęć na oddział intensywnej terapii lub obu tych zdarzeń. Jeden z głównych problemów polega na tym, że nie da się uzyskać dowodów o wysokim poziomie wiarygodności, ponieważ niemożliwa jest randomizacja poszczególnych pacjentów do opieki zapewnianej przez zespół resuscytacyjny lub do grupy kontrolnej. Dlatego dostępne dowody pochodzą głównie z badań obserwacyjnych, badań typu „przed i po” oraz badań, w których jedno szpital wprowadziło zespoły resuscytacyjne, podczas gdy inne – na tym samym obszarze lub należące do tej samej organizacji szpitali – tego nie zrobiły. W najnowszej metaanalizie dotyczącej omawianego zagadnienia, obejmującej 29 badań z udziałem 2 160 213 pacjentów (1 107 492 w grupie badanej i 1 108 380 w grupie kontrolnej), wykorzystanie zespołów resuscytacyjnych wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności szpitalnej i częstości występowania zatrzymania krążenia<sup>124</sup>. Choć trudno udowodnić skuteczność wdrożenia zespołów wresuscytacyjnych za pomocą badań naukowych, przesłanki patofizjologiczne wskazują, że identyfikacja i odpowiednie leczenie pacjentów przed wystąpieniem zdarzeń zagrażających życiu jest postępowaniem właściwym. Czas stanowi ważny czynnik w wielu stanach nagłych, takich jak sepsa, zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu.

### Wyniki leczenia wewnątrzszpitalnego zatrzymania krążenia

O wyniku leczenia pacjentów z IHCA decyduje wiele czynników. Niektóre z nich można modyfikować, innych nie. Czynniki niemodyfikowalne to wiek, płeć i choroby współistniejące. Na przykład u pacjentów w starszym wieku szanse na przeżycie IHCA

są mniejsze<sup>128,129</sup>. W większości przypadków nie da się wpłynąć na przyczynę zatrzymania krążenia. Chory, u którego doszło do zatrzymania krążenia z powodu zawału lub niedokrwienia mięśnia sercowego, ma znacznie większe szanse przeżycia niż chory, u którego zatrzymanie krążenia wynika z innych przyczyn, np. niewydolności serca.

Czynnikiem modyfikowalnym o dużym znaczeniu jest miejsce zdarzenia w obrębie szpitala. Na oddziale ogólnym pacjenci zwykle nie są intensywnie monitorowani, co oznacza, że zatrzymanie krążenia może pozostać niezauważone, a to zmniejsza szansę przeżycia<sup>116,130</sup>. Monitorowanie EKG w momencie zatrzymania krążenia wiąże się z obniżeniem skorygowanego ryzyka zgonu po IHCA o 38%. Lokalizacja w szpitalu i region geograficzny to główne czynniki decydujące o tym, czy w momencie zatrzymania krążenia pacjent będzie poddawany monitorowaniu EKG<sup>131</sup>. Znaczne odmienności dotyczące monitorowania EKG w poszczególnych ośrodkach mogą wskazywać na potrzebę opracowania wytycznych w tym zakresie.

Pierwszy zarejestrowany rytm w postaci migotania komór jest czynnikiem prognostycznym większej szansy przeżycia<sup>130,132</sup>. Im wcześniej zostanie zarejestrowany zapis EKG, tym większe prawdopodobieństwo wykrycia migotania komór<sup>133</sup>. Innym czynnikiem, na który najczężściej nie można wpłynąć, jest czas wystąpienia zatrzymania krążenia. Prawdopodobieństwo przeżycia jest większe, jeśli do zdarzenia dojdzie podczas standardowych godzin pracy między poniedziałkiem a piątkiem<sup>133</sup>. Czas do rozpoczęcia leczenia wiąże się ze wskaźnikami przeżycia zarówno u pacjentów z IHCA, u których pierwszym zarejestrowanym rytmem jest rytm defibrylacyjny, jak i u tych, u których stwierdza się rytm niedefibrylacyjny<sup>116</sup>.

Istotny czynnik decydujący o szansach przeżycia po resuscytacji stanowi też polityka szpitala dotycząca decyzji DNACPR. Oczekuje się, że w szpitalach, w których bardzo duży odsetek pacjentów z zatrzymaniem krążenia posiada decyzję DNACPR, wskaźnik przeżycia pacjentów z IHCA, u których podejmuje się resuscytację, będzie wyższy niż w szpitalach, w których częściej podejmuje się resuscytację w przypadkach daremnych. Nie jest więc zaskakujące, że doniesienia na temat ROSC i przeżycia do wypisu ze szpitala lub przeżycia 30-dniowego znacznie się różnią<sup>9,115-118,134-137</sup>. Szansa wystąpienia ROSC waha się od 36%<sup>117</sup> do 54%<sup>135</sup>, a prawdopodobieństwo przeżycia do wypisu lub przeżycia 30-dniowego wynosi od 15%<sup>117</sup> do 34%<sup>135</sup>.

## Przeżycie długoterminowe

### Powrót do zdrowia i rehabilitacja po zatrzymaniu krążenia

Protokół Utstein określa parametry, które należy odnotowywać w przypadku OHCA, oraz zalecane metody gromadzenia danych<sup>5</sup>. Od czasu wprowadzenia protokołu Utstein zwraca się coraz większą uwagę na wskaźniki przeżycia i dalszy stan neurologiczny pacjentów<sup>6</sup>. Kluczową zmienną jest liczba pacjentów, u których osiągnięto trwałą ROSC – stanowi ona bowiem jedno z pierwszych kryteriów pozwalających zdecydować, czy opieka poresuscytacyjna jest właściwa. Zgodnie z protokołem Utstein wynik neurologicz-

ny można opisać za pomocą skali CPC lub zmodyfikowanej skali Rankina (mRS, *modified Rankin Scale*)<sup>138,139</sup>. Parametry te pozwalają na ogólne określenie stanu neurologicznego, nie dostarczają jednak szczegółowych informacji na temat jakości życia pacjentów, którzy przeżyli OHCA.

### Ocena długotrwałego powrotu do zdrowia po zatrzymaniu krążenia

W przeglądzie systematycznym z 2015 r. wykazano, że 89% randomizowanych badań kontrolowanych dotyczących zatrzymania krążenia nie oceniało powrotu do zdrowia po wypisie ze szpitala, a żadne nie uwzględniało perspektywy pacjenta w zakresie HRQoL czy funkcjonowania społecznego<sup>140</sup>. W nowszych badaniach klinicznych odnotowuje się takie parametry, nadal jednak dzieje się to stosunkowo rzadko<sup>141</sup>. W niedawno przeprowadzonym przeglądzie stwierdzono, że pomiary HRQoL uwzględnia niewiele rejestrów w Europie, mimo że w zaktualizowanym protokole Utstein dotyczącym zgłaszania danych w rejestrach resuscytacji zachęcano do gromadzenia tych informacji<sup>6,21,112</sup>.

W 2018 r. opublikowano zestawienie głównych wyników leczenia zatrzymania krążenia (COSCA, *Core Outcome Set for Cardiac Arrest*), którego celem była standaryzacja definicji wyników leczenia, narzędzi oceny powrotu do zdrowia i punktów czasowych stosowanych w badaniach klinicznych z udziałem dorosłych<sup>141,142</sup>. Następnie przedstawiono kolejne wytyczne, dotyczące pediatrycznych badań klinicznych (P-COSCA)<sup>142a</sup>. Oba zestawienia są wynikiem szeroko zakrojonych prac nad identyfikacją wyników istotnych w kilku kontekstach – w tym z punktu widzenia pacjentów i ich rodzin, pracowników ochrony zdrowia oraz badaczy. W zestawieniu COSCA dotyczącym dorosłych zaleca się jako minimum ocenę przeżycia 30-dniowego lub przeżycia do wypisu ze szpitala, ocenę funkcji neurologicznych po 30 dniach lub przy wypisie ze szpitala z użyciem skali mRS oraz ocenę HRQoL po 90 dniach (i później) z użyciem skali HUI-3 (*Health Utilities Index*) w wersji 3, 36-elementowego kwestionariusza SF-36 (*Short-Form Health Survey*) lub kwestionariusza EQ-5D-5L (*EuroQol 5 Dimensions 5 Levels*). Podobnie P-COSCA zaleca ocenę przeżycia i wyniku neurologicznego, określanego w skali Paediatric CPC. Wyszczególniono jednak trzy dalsze kluczowe komponenty HRQoL (wpływu choroby na życie): funkcje poznawcze, funkcje fizyczne i podstawowe umiejętności życia codziennego, wszystkie oceniane za pomocą skali PEDSQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*) po 6 miesiącach od zdarzenia (i później). Bardziej powszechne stosowanie zaleceń COSCA mogłoby poszerzyć wiedzę na temat wyników odległych u osób, które przeżyły zatrzymanie krążenia. Ograniczeniem wytycznych COSCA jest to, że obejmują one minimalną liczbę pomiarów, dlatego zaleca się wykorzystanie również mierników specyficznych dla objawów i stanu pacjenta, w zależności od celu badania.

### Wyniki neurologiczne

Ciężkie niedotlenieniowo-niedokrwiennie uszkodzenie mózgu jest najbardziej niekorzystnym wynikiem leczenia u osób, które przeżyły zatrzymanie krążenia. Uszkodzenie to powszechnie opisuje się za pomocą hierarchicznych skal wyników czynnościowych, takich jak skala CPC, skala mRS, skala wyników Glasgow (GOS, *Glasgow Outcome Scale*) lub rozszerzona skala wyników Glasgow (GOSE, *Glasgow Outcome Scale Extended*). Skale te często upraszcza się do określenia „dobrego” lub „złego” wyniku, kategoryzując pacjentów jako niezależnych w zakresie podsta-

wowych czynności życia codziennego albo jako zależnych od innych, w stanie wegetatywnym lub zmarłych. Za korzystny uważa się zwykle wynik 1 lub 2 w skali CPC, 0-3 w skali mRS, 4-5 w skali GOS oraz 5-8 w skali GOSE.

W większości krajów europejskich, w których rutynowo stosuje się protokoły WLST, zły wynik neurologiczny obserwuje się u <10% pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia (*Irish National Out-of-Hospital Cardiac Arrest Register 2018*, <https://www.nuigalway.ie/ohcar/>)<sup>143</sup>. W sytuacjach, w których nie stosuje się WLST, ciężkie niedotlenieniowo-niedokrwiennie uszkodzenie mózgu jest znacznie częstsze. Na przykład w badaniu włoskim odnotowano zły wynik po 6 miesiącach od zdarzenia u ponad 50% (n = 119) osób, które przeżyły, przy czym 1/3 (n = 68) pozostawała w trwałym stanie wegetatywnym<sup>144</sup>.

Wśród pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia, klasyfikowanych z dobrym wynikiem, skutki niedotlenieniowo-niedokrwiennie uszkodzenia mózgu mogą wpływać na codzienne życie. Najczęściej zgłaszanym następstwem neurologicznym jest upośledzenie funkcji neurokognitywnych we wczesnej fazie u wszystkich osób, które przeżyły zatrzymanie krążenia<sup>145</sup>, a w okresie długoterminowym u ok. 40-50%<sup>146-150</sup>. Największa poprawa w zakresie funkcji poznawczych występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy<sup>151,152</sup>, choć pojedyncze przypadki poprawy zgłaszano do roku po zdarzeniu<sup>151</sup>. W badaniu hiszpańskim połowa pacjentów, którzy przeżyli (n = 79), 3 lata po zdarzeniu wykazywała zaburzenia funkcji poznawczych<sup>146</sup>. Zaburzenia te w perspektywie długoterminowej są przeważnie łagodne lub umiarkowane, ale u 20-26% osób, które przeżyły zdarzenie, występują one w postaci umiarkowanej lub ciężkiej<sup>148,150,153</sup>. Do dziedzin poznawczych najczęściej dotkniętych zaburzeniem należą: pamięć epizodyczna i długotrwała<sup>146,148-150,153</sup>; uwaga i szybkość przetwarzania informacji<sup>146,148,149,153</sup> oraz funkcje wykonawcze<sup>146,149,150,152,153</sup>. Zgłaszano również zaburzenia w innych sferach<sup>147,153</sup>.

Obecnie dostępnych jest niewiele badań europejskich dotyczących wyników neurologicznych u dzieci, które przeżyły zatrzymanie krążenia. Najbardziej kompleksowe dane pochodzą z Holandii – przeprowadzono tam badanie neuropsychologiczne 41 dzieci (w wieku 0-18 lat), które 2-11 lat wcześniej przeżyły zatrzymanie krążenia<sup>154</sup>. Na poziomie grupowym inteligencja ogólna okazała się niższa w porównaniu ze średnią normą, a szczególnie zaburzone były domeny pamięci i podzielności uwagi<sup>154</sup>. Nauczyciele (n = 15) dzieci, które przeżyły zatrzymanie krążenia, zgłaszali problemy z planowaniem i organizacją, podczas gdy rodzice (n = 31) i sami badani (n = 8) nie podawali trudności związanych z wykonywaniem zadań<sup>154</sup>. Ci sami autorzy donoszą również o znacznie poważniejszych problemach w zakresie uwagi u dzieci, które przeżyły zatrzymanie krążenia<sup>155</sup>; 15% tych pacjentów wymagało kształcenia specjalnego<sup>156</sup>.

### Wyniki zgłaszane przez pacjentów

Nie istnieją standardowe miary wyników leczenia zatrzymania krążenia zgłaszanych przez pacjenta<sup>157</sup>. Zgłaszane przez pacjentów ogólne wyniki w zakresie HRQoL wskazują, że osoby, które przeżyły zatrzymanie krążenia, na poziomie grupy nie różnią się od populacji ogólnej<sup>158,159</sup>. Mimo to szczegółowe analizy dowiodły, że wyniki kilku subdomen HRQoL są gorsze u osób, które przeżyły zatrzymanie krążenia, a kwestionariusze dotyczące poszczególnych objawów ujawniają powszechne występowanie zróżnicowanych problemów kardiologicznych, poznawczych, fizycznych

i emocjonalnych<sup>147,160,161</sup>. W badaniu szwajcarskim jedynie 29% pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia (n = 50), nie zgłosiło żadnych dolegliwości<sup>153</sup>, podczas gdy w innym badaniu prawie 43% takich pacjentów (n = 442) wskazało 6 miesięcy po zdarzeniu, że ich stan zdrowia jest gorszy niż rok wcześniej<sup>162</sup>. Należy zauważyć, że zgodnie z doniesieniami HRQoL poprawia się stopniowo co najmniej przez pierwszy rok po zatrzymaniu krążenia<sup>159</sup>.

Najczęstszym objawem zgłaszanym przez pacjentów po zatrzymaniu krążenia jest zmęczenie – wskazuje na nie 50-71% osób, które przeżyły<sup>153,159,161</sup>. Wielu chorych doświadcza również problemów poznawczych, w tym poczucia „spowolnienia” czy trudności w zakresie koncentracji uwagi lub pamięci<sup>153,163,164</sup>. Zależności między zgłaszanymi przez pacjentów dolegliwościami poznawczymi a obiektywnymi wskaźnikami są niejednoznaczne<sup>152,153</sup>.

Innym często zgłaszanym przez pacjentów objawem są problemy emocjonalne, zwykle najbardziej nasilone w pierwszych tygodniach po zatrzymaniu krążenia<sup>159,165,166</sup> i związane z gorszą HRQoL<sup>167</sup>. Po 3 miesiącach stan emocjonalny był według różnych badań stabilny<sup>159</sup>, lepszy<sup>168</sup> lub gorszy<sup>151</sup> w porównaniu z punktem czasowym 12 miesięcy po incydencie zatrzymania krążenia. Problemy emocjonalne występowały częściej u kobiet<sup>168-170</sup>, u pacjentów młodszych<sup>162,164,168,170</sup> oraz u osób z problemami poznawczymi<sup>170</sup> i z chorobami współistniejącymi<sup>168</sup>.

Zwiększone ryzyko problemów emocjonalnych obserwuje się również u pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia i u których występuje niedotlenieniowo-niedokrwiennie uszkodzenie mózgu<sup>171</sup>. Ponieważ jednak rzadko uwzględnia się ich w analizach, częstość występowania problemów emocjonalnych u osób po zatrzymaniu krążenia może być niedoszacowana<sup>170</sup>. Szerzej zakrojone badania w tej dziedzinie (>100 pacjentów) z zastosowaniem kwestionariuszy dotyczących poszczególnych objawów wskazują na występowanie lęku u 15-24% i/lub depresji u 13-15% chorych w perspektywie długoterminowej<sup>159,164,169,170</sup>. Objawy stresu i zespołu stresu pourazowego są słabiej przebadane, ale stwierdzano je u 16-28% osób, które przeżyły zatrzymanie krążenia<sup>159,166,172,173</sup>. W jednym z badań połowa pacjentów, którzy przeżyli (n = 50), zgłosiła zmiany w zachowaniu i emocjach 6 miesięcy po zatrzymaniu krążenia<sup>153</sup>. Apatię oraz brak napędu i motywacji odnotowano również u 70% uczestników programu rehabilitacji poznawczej po zatrzymaniu krążenia (n = 38), choć wyniki te były bardziej związane z zaburzeniami poznawczymi niż z depresją<sup>174</sup>.

Na problemy emocjonalne są również w znacznym stopniu narażone rodziny chorych z zatrzymaniem krążenia<sup>175-177</sup>. W jednym z badań przeprowadzonych w Szwajcarii stwierdzono, że 40% członków tych rodzin cierpiało na zespół stresu pourazowego<sup>177</sup>. Pleć żeńska, depresja w wywiadzie i postrzeganie działań terapeutycznych na oddziale intensywnej terapii jako niewystarczających zwiększały ryzyko wystąpienia zespołu stresu pourazowego, podczas gdy wyniki leczenia pacjenta, w tym śmiertelność, nie miały wpływu na to ryzyko<sup>177</sup>. Obecność przy zatrzymaniu krążenia u członka rodziny zwiększała ryzyko wystąpienia problemów emocjonalnych<sup>176</sup>, a upośledzenie funkcji poznawczych po zdarzeniu wiązało się z większym obciążeniem opiekunów<sup>175,178</sup>.

Problemom dotyczącym stanu fizycznego pacjentów po zatrzymaniu krążenia poświęcono w badaniach niewiele uwagi. Wyniki pomiarów HRQoL wskazują jednak, że trudności takie zgłasza wiele osób, które przeżyły incydent<sup>158,162,175,179</sup>. Połowa chorych opisała problemy z pracą lub wykonywaniem innych czynności spowodowane stanem fizycznym<sup>162</sup>, a 30-50% ujawniło problemy

dotyczące zdrowia fizycznego<sup>175</sup>, funkcjonowania fizycznego<sup>162</sup> lub mobilności<sup>159,161,169</sup>. Problemy dotyczące stanu fizycznego są bardziej powszechne wśród osób starszych<sup>162,175</sup> i kobiet<sup>162</sup>.

W przypadkach pediatrycznych wyniki zgłaszane przez pacjentów lub rodziców publikuje się rzadko. W jednym z badań (n = 57) większość pacjentów pediatrycznych, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia, 2-11 lat po pobycie na oddziale intensywnej terapii nie odczuwała żadnych problemów, podczas gdy 30% zgłosiło dolegliwości fizyczne, a 34% – objawy przewlekłe, takie jak zmęczenie, ból głowy i trudności behawioralne<sup>156</sup>. Dzieci (n = 8) oceniali HRQoL jako porównywalną ze średnią normą, rodzice natomiast (n = 45) wskazywali na niższą ogólną HRQoL dzieci i liczniejsze problemy w zakresie funkcjonowania fizycznego. HRQoL samych rodziców była z kolei wyższa niż w populacji ogólnej<sup>156</sup>.

### Zdolność powrotu do wcześniej podejmowanych czynności i ról (uczestnictwo w życiu społecznym)

W badaniu fińskim zdecydowana większość (>90%) osób, które przeżyły zatrzymanie krążenia, była w stanie funkcjonować w domu, większość zaś mogła wrócić do poprzednich ról i wysokiego poziomu uczestnictwa w życiu społecznym<sup>164</sup>. W przypadku osób w wieku produkcyjnym 60-76% powróciło przynajmniej częściowo do aktywności zawodowej po 6-12 miesiącach od zdarzenia<sup>158,161,164,167,180</sup>. Jednak 47-74% pacjentów po zatrzymaniu krążenia zgłosiło ograniczone uczestnictwo w życiu społecznym<sup>147,161</sup>, a wielu pozostaje na zwolnieniu lekarskim<sup>146,159,161,164,181</sup>, przy czym długość zwolnień lekarskich jest różna w poszczególnych krajach europejskich<sup>161</sup>. Opisuje się również poczucie mniejszej satysfakcji z życia rodzinnego i czasu wolnego<sup>147</sup>, a także problemy z wykonywaniem zwykłych czynności<sup>150,162,169</sup>. W jednym z badań stwierdzono znaczne obniżenie zdolności prowadzenia samochodu<sup>146</sup>, podczas gdy według innych doniesień jedynie 12-27% pacjentów nie było w stanie powrócić do wykonywania tej czynności<sup>153,164</sup>. Wielu chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych nadal jednak kierowało samochodem<sup>146</sup>, a 1/4 zgłosiła, że nie przypomina sobie informacji o zakazie prowadzenia samochodu przez jakiś czas po zatrzymaniu krążenia<sup>164</sup>.

W europejskim badaniu wielośrodowym (n = 270) czynnikami prognostycznymi zmniejszonego uczestnictwa w życiu społecznym były depresja, zgłaszane przez chorego problemy z poruszaniem się, zaburzenia funkcji poznawczych i zmęczenie<sup>161</sup>. W badaniu holenderskim (n = 110) jako czynnik prognostyczny udziału w życiu społecznym odnotowano jedynie jakość funkcjonowania przed chorobą<sup>167</sup>. Zaburzenia funkcji poznawczych zwiększają ryzyko braku możliwości powrotu do pracy<sup>146,151,161</sup>. Czynniki prognostycznymi pozytywnie związanymi z powrotem do pracy były: pleć męska<sup>180</sup>, młodszy wiek<sup>180,181</sup>, praca na wyższym stanowisku, zatrzymanie krążenia z resuscytacją krążeniowo-oddechową przeprowadzoną przez świadków zdarzenia<sup>180</sup> oraz zatrzymanie krążenia, które wystąpiło w miejscu pracy<sup>181</sup>.

W kilku badaniach obserwacyjnych i kohortowych analizowano szczegółowe wskaźniki powrotu do zdrowia, ale przeglądy systematyczne w tym zakresie opisują ograniczenia, które mogą powodować ryzyko błędów w przedstawianych wynikach. Są to: niewielkie i/lub niejednorodne grupy badane, liczne braki w danych, różnice w metodach oceny i zastosowanych punktach czasowych<sup>147,182-184</sup>. Główny problem w długoterminowych badaniach dotyczących powrotu do zdrowia stanowią wyzwania logistyczne i etyczne związane z gromadzeniem szczegółowych informacji po wypisie ze szpitala<sup>141</sup>.

## Rehabilitacja

Planowanie rehabilitacji po zatrzymaniu krążenia wymaga oszacowania liczby pacjentów i uwzględnienia ich zmieniających się potrzeb<sup>145</sup>. Interwencje rehabilitacyjne u osób, które przeżyły zatrzymanie krążenia, często prowadzi się w ramach programów obejmujących też inne grupy pacjentów, np. po zawale serca lub z innymi postaciami nabytego uszkodzenia mózgu, takimi jak porazowe uszkodzenie mózgu<sup>185,186</sup>. Badania opisujące takie interwencje mogą obejmować nieliczne przypadki chorych po zatrzymaniu krążenia ujęte w grupach mieszanych, co oznacza, że trudno jest odrębnie ocenić wyniki ich rehabilitacji. Dlatego niniejszy przegląd programów rehabilitacyjnych w Europie dotyczy jedynie badań obejmujących wyłącznie interwencje u osób po zatrzymaniu krążenia.

Pacjenci z niekorzystnymi wynikami neurologicznymi po przebyciu zatrzymania krążenia doświadczają poważnych problemów, które w dużym stopniu wpływają na ich życie. W badaniu włoskim rehabilitacja była prowadzona przez zespół interdyscyplinarny przez 180 minut dziennie<sup>186</sup>. Średnio po 78 dniach (odchylenie standardowe: 55) 45% chorych z niedotlenieniowym uszkodzeniem mózgu było w stanie wrócić do domu. Wśród osób z niedotlenieniowym uszkodzeniem mózgu powrót do zdrowia przebiegał wolniej niż w innych grupach. Obserwowano u nich również poważniejsze wyjściowe zaburzenia poznawcze i gorsze wyjściowe funkcjonowanie. Podobne zindywidualizowane, wielodyscyplinarne podejście zastosowano w tureckim szpitalu rehabilitacyjnym<sup>185</sup>. W badaniu opisującym tę interwencję wykazano, że gdy pacjenci z niedotlenieniowym uszkodzeniem mózgu cechowali się podobnym wyjściowym funkcjonowaniem jak ci z porazowym uszkodzeniem mózgu, tempo poprawy było u nich nadal wolniejsze, ale różnica w wynikach rehabilitacji okazała się nieistotna statystycznie. Francuscy badacze przedstawili interwencję terapeutyczną wśród chorych przebywających w domach opieki (n = 27) z niedotlenieniowym uszkodzeniem mózgu (średnio 8 lat od zdarzenia)<sup>187</sup>. Postępowanie obejmowało leczenie farmakologiczne, psychoterapię, udział w grupie wsparcia i zajęcia terapeutyczne. Trwało ono 6 miesięcy, a efektem była poprawa jakości życia i aktywności społecznej.

Wyniki rehabilitacji osób po zatrzymaniu krążenia z przedłużającymi się zaburzeniami świadomości są złe, choć u niektórych może nastąpić poprawa. W badaniu holenderskim oszacowano, że ponad 50% pacjentów w stanie wegetatywnym lub z zespołem niereaktywnego czuwania (w większości przypadków w wyniku niedotlenienia mózgu podczas zatrzymania krążenia) nie było objętych rehabilitacją<sup>188</sup>. W Niemczech rehabilitację stacjonarną zastosowano u 113 chorych z zaburzeniami świadomości po zatrzymaniu krążenia<sup>189</sup>. Największą poprawę zaobserwowano w ciągu pierwszych 8 tygodni. Niewielka część pacjentów (6,2%) osiągnęła dobre wyniki w zakresie funkcjonowania, jednak 80,5% pozostawało w stanie uporczywego braku reakcji. W innym badaniu niemieckim wczesną rehabilitacją neurologiczną, obejmującą 300 minut codziennej terapii (np. fizjoterapia, terapia zajęciowa, terapia mowy i polykania oraz specjalistyczna opieka pielęgniarska), objęto 93 chorych z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną (spowodowaną głównie zatrzymaniem krążenia)<sup>190</sup>. Średnio po upływie 46,4 dnia (odchylenie standardowe: 68,2) 24,7% uczestników wypisano z dobrym wynikiem, ale – podobnie jak w poprzednim badaniu – u 82,1% pacjentów ze śpiączką przy przyjęciu nie uzyskano poprawy. Z kolei w badaniu włoskim odnoto-

wano, że nawet u chorych z poprawą świadomości utrzymywały się w dwuletniej obserwacji poważne zaburzenia neurologiczne<sup>191</sup>.

U pacjentów z dobrym wynikiem neurologicznym potrzeba rehabilitacji pozostaje czasem nierozpoznana podczas nagłej hospitalizacji<sup>27</sup>. Badanie przeprowadzone w Szwecji wykazało, że w 59 spośród 74 szpitali najczęstszą formą dalszej obserwacji była wizyta pacjenta na oddziale kardiologicznym (n = 42, 70%), zazwyczaj bez udzielenia pomocy neurologicznej ani psychologicznej. Odnotowano jednak znaczne różnice w zakresie działań prowadzonych w ramach obserwacji<sup>192</sup>. W Wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji z 2015 r. dotyczących opieki poresuscytacyjnej zaleca się prowadzenie zorganizowanej obserwacji w celu przesiewowego wykrywania potencjalnych problemów poznawczych i emocjonalnych oraz zidentyfikowania chorych wymagających dalszego wsparcia i rehabilitacji<sup>27</sup>. Wytyczne krajowe w tej kwestii zostały opracowane np. w Szwecji<sup>193</sup>.

Efekty prowadzenia obserwacji i badań przesiewowych przeanalizowali Moolaert i wsp. w randomizowanym badaniu kontrolowanym (n = 185)<sup>194-198</sup>. Interwencja była prowadzona przez wyszkoloną pielęgniarkę w przychodni lub w domu chorego i obejmowała badanie przesiewowe w kierunku problemów poznawczych i emocjonalnych, udzielanie informacji i wsparcia, promowanie strategii samodzielnego funkcjonowania oraz – w razie potrzeby – kierowanie do specjalistów. Pierwsza godzinna sesja odbywała się wkrótce po wypisie ze szpitala, a następnie oferowano krótsze wizyty kontrolne. Pacjenci poddani tej interwencji uzyskali po roku od zatrzymania krążenia lepsze wyniki HRQoL w domenie psychicznej oraz szybciej wrócili do pracy niż chorzy w grupie kontrolnej. Interwencja okazała się także efektywna pod względem kosztów<sup>194</sup>.

W Essex Cardiothoracic Centre w Wielkiej Brytanii przeprowadzono podobną interwencję, obejmującą zorganizowane wsparcie psychologiczne, rehabilitację funkcji poznawczych i specjalistyczną opiekę medyczną dla osób po zatrzymaniu krążenia i ich opiekunów w okresie pierwszych 6 miesięcy od zdarzenia<sup>166</sup>. Przed wypisaniem ze szpitala pacjenci (n = 21) zostali zbadani przez pielęgniarkę z oddziału intensywnej terapii i kardiologa; otrzymali też informacje w formie pisemnej i wideo, a także linki do mediów społecznościowych. Po 8 tygodniach przeprowadzono wizytę wielodyscyplinarną, a po 6 i 12 miesiącach – wizyty kontrolne. Wśród uczestników badania 26% wymagało dalszego wsparcia psychologicznego. W okresie obserwacji ogólny stan zdrowia pacjentów się poprawił, jednak brak grupy kontrolnej uniemożliwia ocenę efektu interwencji.

Jeden z ośrodków w Holandii prowadzi zintegrowaną opiekę rehabilitacyjną mającą na celu przywrócenie zdolności podejmowania aktywności fizycznej i optymalnego funkcjonowania poznawczego<sup>199</sup>. W grupie pacjentów po zatrzymaniu krążenia kwalifikujących się do rehabilitacji przeprowadzono badania przesiewowe w kierunku zaburzeń poznawczych i emocjonalnych ok. 1 miesiąca po zdarzeniu. Osoby bez zaburzeń poznawczych uczestniczyły w typowych programach rehabilitacji kardiologicznej, natomiast chorzy z zaburzeniami funkcji poznawczych – w rehabilitacji kardiologicznej w mniejszych grupach. Po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej uczestnikom oferowano kontynuację programu z uwzględnieniem rehabilitacji poznawczej. Program ten nie był poddawany ocenie, ale spośród 77 pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia i zostali skierowani na rehabilitację kardiologiczną, 23% wykazywało zaburzenia poznawcze<sup>200</sup>.



Dotychczas nie przeprowadzono całościowej oceny rodzajów ani liczby interwencji i programów rehabilitacyjnych dostępnych w krajach europejskich dla pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia, a dowody na ich skuteczność są ograniczone. Może to wynikać z faktu, że programów tych jest niewiele, może też jednak odzwierciedlać potrzebę bardziej kompleksowego zgłaszania interwencji. Ponadto niektóre badania dotyczą rehabilitacji chorych po zatrzymaniu krążenia wraz z innymi pacjentami z uszkodzeniem serca lub mózgu – o ile więc włączenie tych pierwszych nie jest wyraźnie zaznaczone, istnieje ryzyko niedoszacowania rodzajów i częstości ich rehabilitacji. Należy również zauważyć, że nie zidentyfikowano żadnych badań dotyczących rehabilitacji pacjentów pediatrycznych.

## Warianty genetyczne a nagłe zatrzymanie krążenia

Jedną z głównych dróg do dalszego zmniejszenia śmiertelności z powodu nagłego zatrzymania krążenia jest prewencja osobnicza ([www.escape-net.eu](http://www.escape-net.eu))<sup>201</sup>. Wymaga ona edukacji społeczeństwa oraz wczesnego identyfikowania osób i rodzin o zwiększonym ryzyku wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia. Na poziomie indywidualnym najprawdopodobniej dużą rolę odgrywają genetyczne czynniki ryzyka<sup>202</sup>, ale wiedza o ich znaczeniu jest ograniczona ([www.escape-net.eu](http://www.escape-net.eu))<sup>203</sup>. Jednak w przypadkach niewyjaśnionego zatrzymania krążenia badanie genetyczne może w ponad 60% pomóc ustalić wartość diagnostyczną patologicznych wariantów genetycznych<sup>204</sup>. Niestety, z wyjątkiem wybranych przypadków w rodzinach z zespołem Brugada i zespołem długiego odstępu QT<sup>205</sup>, pacjenci najczęściej nie są świadomi swojej predyspozycji genetycznej z powodu względnego braku przesiewowych badań kardiogenetycznych<sup>206,207</sup>.

Systematyczne badania populacyjne wskazują na silny komponent genetyczny w zatrzymaniu krążenia ogólnie<sup>202,208</sup>, a w szczególności w niewyjaśnionych przypadkach zatrzymania krążenia z negatywnym wynikiem badania autopsyjnego<sup>209-213</sup>. O indywidualnym ryzyku nagłego zatrzymania krążenia decyduje osobnicza interakcja patofizjologiczna czynników środowiskowych (palenie tytoniu, stres środowiskowy, zanieczyszczenie powietrza, przebieg ekspozycja na hałas itp.), nabytych (otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał mięśnia sercowego, zespół takotsubo, stosowane leki itp.<sup>214-216</sup>) oraz genetycznych (zespół Brugada, zespół długiego odstępu QT, arytmogenna kardiomiopatia prawej komory, katecholaminergiczny polimorficzny częstoskurcz komorowy, zespół krótkiego odstępu QT itp.<sup>205-207,217-227</sup>) oraz ich kombinacje<sup>228</sup>. Ponadto na poziomie indywidualnym istotne mogą być czynniki farmakogenetyczne, np. genetyczna podatność na długotrwały niekorzystny wpływ alkoholu, leków i interakcji lekowych ([www.escape-net.eu](http://www.escape-net.eu))<sup>229-232</sup>.

Badania prowadzone w ostatnich latach szczególnie koncentrowały się na pacjentach i rodzinach z rzadkimi dziedzicznymi zespołami zaburzeń rytmu serca i epizodami arytmii, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zatrzymania krążenia. Zidentyfikowano kilka cząsteczek i mechanizmów, które determinują zjawiska elektrofizjologiczne w obrębie mięśnia sercowego<sup>205-207,233,234</sup>. Na zjawiska te wpływa większość odkrytych do tej pory genów i ich wariantów, zwiększając ryzyko wystąpienia migotania komór<sup>202,235-237</sup>.

Swoiste predyspozycje genetyczne prowadzące do zatrzymania krążenia dotyczą najczęściej młodszych chorych (np. zespół Brugada, zespół długiego odstępu QT). U starszych pacjentów może dochodzić do wzajemnego oddziaływania predyspozycji genetycznych oraz nabytych i skumulowanych czynników ryzyka, leków, stresu środowiskowego i określonych chorób<sup>238,239</sup>. Ponadto poszczególne warianty genetyczne wiążą się z różnymi poziomami ryzyka. Na przykład zespół długiego odstępu QT może wynikać z wariantów genetycznych w co najmniej 12 różnych genach powodujących mutacje, które prowadzą do różnego stopnia wydłużenia odstępu QT, co z kolei wiąże się z różnego stopnia ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca<sup>206,217</sup>. Oprócz wariantu genu głównego na nasilenie choroby mogą też wpływać geny modyfikujące<sup>240</sup>. Sugeruje się również zależność genetycznych czynników ryzyka od płci. Wyniki badań wskazują, że kobiety są bardziej narażone na wydłużenie odstępu QT<sup>216,241</sup>. Kobiety mogą się również cechować niższym poziomem ekspresji genów kontrolujących repolaryzację<sup>242</sup>. Z kolei u mężczyzn większe jest ryzyko wystąpienia zespołu Brugada, zespołów zaburzeń rytmu z obniżoną depolaryzacją miocytów, a także schorzeń wywołanych lekami związanymi z obniżoną rezerwą depolaryzacyjną<sup>243</sup>. Według innych doniesień u mężczyzn może występować niższy poziom ekspresji genów kontrolujących depolaryzację<sup>244</sup>.

Zazwyczaj badania dotyczące czynników genetycznych koncentrują się na rzadkich wariantach genetycznych w wysoce wyselekcjonowanych populacjach. Milano i wsp. pierwsi wykazali jednak, że mutacje genetyczne wiążą się ze zwiększonym ryzykiem nagłego zatrzymania krążenia w populacji ogólnej<sup>236</sup>. Dalszy rozwój wiedzy na temat genetycznych czynników ryzyka nagłego zatrzymania krążenia, rozwoju arytmii oraz zindywidualizowanej prewencji i strategii leczenia wymaga zebrania ogromnej liczby próbek DNA pacjentów, u których doszło do zatrzymania krążenia, oraz analizy ich indywidualnych czynników ryzyka i dokumentacji.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi w zakresie postępowania w nagłym zatrzymaniu krążenia zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku zaburzeń genetycznych u krewnych pierwszego stopnia. Badania te mogą pomóc w identyfikacji osób, dla których korzystna będzie modyfikacja stylu życia i unikanie konkretnych leków. Niektórzy krewni chorego mogą odnieść korzyści z terapii farmakologicznej, zaś w wybranej grupie pacjentów i członków ich rodzin może być wskazana implantacja kardiowerterów-defibrylatorów<sup>210</sup>. Badania przesiewowe krewnych są szczególnie zalecane, jeśli zatrzymanie krążenia było spowodowane wysiłkiem fizycznym<sup>245</sup>, wystąpiło w młodszym wieku, dotyczyło młodego sportowca z zespołem długiego odstępu QT<sup>246</sup> i/lub było związane z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nagłego zatrzymania krążenia<sup>203,204,209,223,247-257</sup>.

Należy oczekiwać, że w miarę rozwoju badań wiedza na temat klinicznej roli czynników genetycznych i epigenetycznych będzie wzrastać. Obecnie nie ma szczególnych zaleceń dotyczących resuscytacji pacjentów ze stwierdzonymi predyspozycjami genetycznymi. Teoretycznie w niektórych przypadkach właściwe mogą się okazać strategie resuscytacyjne oparte na genotypie, np. u chorych z zespołem Brugada lub podobnymi schorzeniami związanymi ze zmniejszoną depolaryzacją zastosowanie amiodaronu lub lidokainy może prowadzić do wystąpienia asystolii. Nie są jednak dostępne systematyczne badania, które potwierdzałyby zasadność tych opinii.

## Konflikt interesów

JTG zgłasza otrzymanie wynagrodzeń za wykłady od firm: Weimann, Fresenius, Ratiopharm, Zoll; jest też doradcą naukowym firmy Zoll w zakresie kontroli temperatury ciała.

BB zgłasza otrzymanie wynagrodzeń za wykłady od firm: Baxalta, BayerVital, BoehringerIngelheim, ZOLL, FomF, Bard, Stemple, NovartisPharma.

JN zgłasza uzyskanie finansowania od firmy Elsevier w związku z pełnieniem funkcji redaktora naczelnego czasopism *Resuscitation* i *Resuscitation Plus*; zgłasza też uzyskanie od National Institute for Health Research finansowania badań naukowych PARRAMEDIC2 i AIRWAYS2.

GDP zgłasza uzyskanie finansowania od firmy Elsevier w związku z pełnieniem funkcji redaktora czasopisma *Resuscitation*; zgłasza też uzyskanie od Resuscitation Council UK i British Heart Foundation finansowania badań na rzecz rejestru OHCAO.

## Podziękowania

GDP otrzymuje wsparcie National Institute for Health Research (NIHR) Applied Research Collaboration (ARC) West Midlands. Wyrażone w niniejszym tekście poglądy są poglądami autora i nie muszą odzwierciedlać stanowiska NIHR ani Department of Health and Social Care.

## Piśmiennictwo

- Grasner JT, Wnent J, Herlitz J, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020;148:218-26.
- Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Donnino MW, Granfeldt A. In-hospital cardiac arrest: a review. *JAMA* 2019;321:1200-10.
- Kiguchi T, Okubo M, Nishiyama C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation* 2020;152:39-49.
- Perkins GD, Brace-McDonnell SJ, Group OP. The UK Out of Hospital Cardiac Arrest Outcome (OHCAO) project. *BMJ Open* 2015;5:e008736.
- Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84:960-75.
- Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Statement for Healthcare Professionals From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Resuscitation* 2015;96:328-40.
- Merchant RM, Yang L, Becker LB, et al. Incidence of treated cardiac arrest in hospitalized patients in the United States. *Crit Care Med* 2011;39:2401-6.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
- Nolan JP, Soar J, Smith GB, et al. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in the United Kingdom national cardiac arrest audit. *Resuscitation* 2014;85:987-92.
- Andersen LW, Holmberg MJ, Lofgren B, Kirkegaard H, Granfeldt A. Adult in-hospital cardiac arrest in Denmark. *Resuscitation* 2019;140:31-6.
- Ong ME, Shin SD, De Souza NN, et al. Outcomes for out-of-hospital cardiac arrests across 7 countries in Asia: the Pan Asian Resuscitation Outcomes Study (PAROS). *Resuscitation* 2015;96:100-8.
- Vellano K, Crouch A, Rajdev M, McNally B. Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES) report on the public health burden of out-of-hospital cardiac arrest. 2015: online: Institute of Medicine; 2021.
- Beck B, Bray J, Cameron P, et al. Regional variation in the characteristics, incidence and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in Australia and New Zealand: results from the Aus-ROC epistry. *Resuscitation* 2018;126:49-57.
- Grasner JT, Lefering R, Koster RW, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016;105:188-95.
- Danielis M, Chittaro M, De Monte A, Trillo G, Duri D. A five-year retrospective study of out-of-hospital cardiac arrest in a north-east Italian urban area. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:67-74.
- Gach D, Nowak JU, Krzych LJ. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest in the Bielsko-Biala district: a 12-month analysis. *Kardiologia Polska* 2016;74:1180-7.
- Hawkes C, Booth S, Ji C, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrests in England. *Resuscitation* 2017;110:133-40.
- Mauri R, Burkart R, Benvenuti C, et al. Better management of out-of-hospital cardiac arrest increases survival rate and improves neurological outcome in the Swiss Canton Ticino. *Europace* 2016;18:398-404.
- Requena-Morales R, Palazon-Bru A, Rizo-Baeza MM, Adsuar-Quesada JM, Gil-Guillen VF, Cortes-Castell E. Mortality after out-of-hospital cardiac arrest in a Spanish Region. *PLoS One* 2017;12: e0175818.
- Soholm H, Hassager C, Lippert F, et al. Factors Associated with Successful Resuscitation After Out-of-hospital Cardiac Arrest and Temporal Trends in Survival and Comorbidity. *Ann Emerg Med* 2015;65: 523-31 e2.
- Rosell-Ortiz F, Escalada-Roig X, Fernandez Del Valle P, et al. Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) attended by mobile emergency teams with a physician on board. Results of the Spanish OHCA Registry (OSHCAR). *Resuscitation* 2017;113:90-5.

- 20a. Tjelmeland IBM, Alm-Kruse K, Andersson LJ, et al. Cardiac arrest as a reportable condition: a cohort study of the first 6 years of the Norwegian out-of-hospital cardiac arrest registry. *BMJ Open* 2020;10:e038133.
21. Tjelmeland IBM, Masterson S, Herlitz J, et al. Description of Emergency Medical Services, treatment of cardiac arrest patients and cardiac arrest registries in Europe. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2020;28:103.
22. Lee SCL, Mao DR, Ng YY, et al. Emergency medical dispatch services across Pan-Asian countries: a web-based survey. *BMC Emerg Med* 2020;20:1.
23. Sun KM, Song KJ, Shin SD, et al. Comparison of Emergency Medical Services and Trauma Care Systems Among Pan-Asian Countries: An International, Multicenter, Population-Based Survey. *Prehosp Emerg Care* 2017;21:242-51.
24. Davis DP, Garberson LA, Andrusiek DL, et al. A descriptive analysis of Emergency Medical Service Systems participating in the Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) network. *Prehosp Emerg Care* 2007;11:369-82.
25. Govindarajan P, Lin L, Landman A, et al. Practice variability among the EMS systems participating in Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES). *Resuscitation* 2012;83:76-80.
26. Oving I, Masterson S, Tjelmeland IBM, et al. First-response treatment after out-of-hospital cardiac arrest: a survey of current practices across 29 countries in Europe. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2019;27:112.
27. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European resuscitation council and european society of intensive care medicine guidelines for post-resuscitation care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202-22.
28. Aissaoui N, Bougouin W, Dumas F, et al. Age and benefit of early coronary angiography after out-of-hospital cardiac arrest in patients presenting with shockable rhythm: Insights from the Sudden Death Expertise Center registry. *Resuscitation* 2018;128:126-31.
29. Cronier P, Vignon P, Bouferrache K, et al. Impact of routine percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Crit Care* 2011;15:R122.
30. Demirel F, Rasoul S, Elvan A, et al. Impact of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction admitted for primary percutaneous coronary intervention: impact of ventricular fibrillation in STEMI patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:16-23.
31. Dumas F, Bougouin W, Geri G, et al. Emergency percutaneous coronary intervention in post-cardiac arrest patients without ST-segment elevation pattern: insights from the PROCAT II registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1011-8.
32. Geri G, Dumas F, Bougouin W, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with improved short- and long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Interv* 2015:.
33. Grasner JT, Meybohm P, Caliebe A, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care* 2011;15:R61.
34. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2019;380:1397-407.
35. Tranberg T, Lippert FK, Christensen EF, et al. Distance to invasive heart centre, performance of acute coronary angiography, and angioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. *Eur Heart J* 2017;38:1645-52.
36. Vadeboncoeur TF, Chikani V, Hu C, Spaite DW, Bobrow BJ. Association between coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;127:21-5.
37. Wnent J, Seewald S, Heringlake M, et al. Choice of hospital after out-of-hospital cardiac arrest—a decision with far-reaching consequences: a study in a large German city. *Crit Care* 2012;16:R164.
38. Greif R. Education, implementation, and teams 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2020.
39. von Vopelius-Feldt J, Brandling J, Bengler J. Systematic review of the effectiveness of prehospital critical care following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;114:40-6.
40. Bottiger BW, Bernhard M, Knapp J, Nagele P. Influence of EMS-physician presence on survival after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016;20:4.
41. Zive D, Koprowicz K, Schmidt T, et al. Variation in out-of-hospital cardiac arrest resuscitation and transport practices in the Resuscitation Outcomes Consortium: ROC Epistry-Cardiac Arrest. *Resuscitation* 2011;82:277-84.
42. Okubo M, Schmicker RH, Wallace DJ, et al. Variation in Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Between Emergency Medical Services Agencies. *JAMA Cardiol* 2018;3:989-99.
43. Nikolaou N, Castren M, Monsieurs KG, et al. Time delays to reach dispatch centres in different regions in Europe. Are we losing the window of opportunity? - The EUROCALL study. *Resuscitation* 2017;111:8-13.
44. Ageron FX, Debaty G, Gayet-Ageron A, et al. Impact of an emergency medical dispatch system on survival from out-of-hospital cardiac arrest: a population-based study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016;24:53.
45. Considine J, Gazmuri RJ, Perkins GD, et al. Chest compression components (rate, depth, chest wall recoil and leaning): A scoping review. *Resuscitation* 2020;146:188-202.
46. Newman MM. Chain of survival concept takes hold. *J Emerg Med Serv* 1989;14:11-3.
47. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991;83:1832-47.
48. Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2015;372:2307-15.
49. Christensen DM, Rajan S, Kragholm K, et al. Bystander cardiopulmonary resuscitation and survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Resuscitation* 2019;140:98-105.
50. Bottiger BW, Lockett A, Aickin R, et al. "All citizens of the world can save a life" - The World Restart a Heart (WRAH) initiative starts in 2018. *Resuscitation* 2018;128:188-90.

51. Olasveengen TM, Mancini ME, Perkins GD, et al. Adult Basic Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2020;142:S41-91.
52. Maurer H, Masterson S, Tjelmeland IB, et al. When is a bystander not a bystander any more? A European survey. *Resuscitation* 2019;136:78-84.
53. Blom MT, Beesems SG, Homma PC, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation* 2014;130:1868-75.
54. Zijlstra JA, Stieglis R, Riedijk F, Smeekes M, van der Worp WE, Koster RW. Local lay rescuers with AEDs, alerted by text messages, contribute to early defibrillation in a Dutch out-of-hospital cardiac arrest dispatch system. *Resuscitation* 2014;85:1444-9.
55. Claesson A, Herlitz J, Svensson L, et al. Defibrillation before EMS arrival in western Sweden. *Am J Emerg Med* 2017;35:1043-8.
56. Agerskov M, Nielsen AM, Hansen CM, et al. Public access defibrillation: great benefit and potential but infrequently used. *Resuscitation* 2015;96:53-8.
57. Claesson A, Fredman D, Svensson L, et al. Unmanned aerial vehicles (drones) in out-of-hospital-cardiac-arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016;24:124.
58. Caputo ML, Muschietti S, Burkart R, et al. Lay persons alerted by mobile application system initiate earlier cardio-pulmonary resuscitation: a comparison with SMS-based system notification. *Resuscitation* 2017;114:73-8.
59. Berglund E, Claesson A, Nordberg P, et al. A smartphone application for dispatch of lay responders to out-of-hospital cardiac arrests. *Resuscitation* 2018;126:160-5.
60. Sarkisian L, Mickley H, Schakow H, et al. Global positioning system alerted volunteer first responders arrive before emergency medical services in more than four out of five emergency calls. *Resuscitation* 2020;152:170-6.
61. Verbrugge M, De Ridder M, Kalaai M, Mortelmans K, Calle P, Braeckman L. Presence and use of automated external defibrillators in occupational setting, Belgium. *Int J Occup Med Environ Health* 2018;31:603-11.
62. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1-80.
63. Yan S, Gan Y, Jiang N, et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24:61.
64. Luc G, Baert V, Escutnaire J, et al. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest: a French national incidence and mid-term survival rate study. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:131-5.
65. Masterson S, Stromsoe A, Cullinan J, Deasy C, Vellinga A. Apples to apples: can differences in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcomes between Sweden and Ireland be explained by core Utstein variables? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2018;26:37.
66. Blom MT, Oving I, Berdowski J, van Valkengoed IGM, Bardai A, Tan HL. Women have lower chances than men to be resuscitated and survive out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J* 2019;40:3824-34.
67. Nehme Z, Andrew E, Bernard S, Smith K. Sex differences in the quality-of-life and functional outcome of cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2019;137:21-8.
68. Andrew E, Nehme Z, Lijovic M, Bernard S, Smith K. Outcomes following out-of-hospital cardiac arrest with an initial cardiac rhythm of asystole or pulseless electrical activity in Victoria, Australia. *Resuscitation* 2014;85:1633-9.
69. Dumas F, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: role of aetiology and presenting arrest rhythm. *Resuscitation* 2012;83:1001-5.
70. Mader TJ, Nathanson BH, Millay S, et al. Out-of-hospital cardiac arrest outcomes stratified by rhythm analysis. *Resuscitation* 2012;83:1358-62.
71. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:63-81.
72. Andrew E, Nehme Z, Bernard S, Smith K. The influence of comorbidity on survival and long-term outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;110:42-7.
73. Hirlekar G, Jonsson M, Karlsson T, Hollenberg J, Albertsson P, Herlitz J. Comorbidity and survival in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;133:118-23.
74. Herlitz J, Eek M, Holmberg M, Engdahl J, Holmberg S. Characteristics and outcome among patients having out of hospital cardiac arrest at home compared with elsewhere. *Heart* 2002;88:579-82.
75. Iwami T, Hiraide A, Nakanishi N, et al. Outcome and characteristics of out-of-hospital cardiac arrest according to location of arrest: a report from a large-scale, population-based study in Osaka, Japan. *Resuscitation* 2006;69:221-8.
76. Brown TP, Booth S, Hawkes CA, et al. Characteristics of neighbourhoods with high incidence of out-of-hospital cardiac arrest and low bystander cardiopulmonary resuscitation rates in England. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:51-62.
77. Jonsson M, Harkonen J, Ljungman P, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with area-level socioeconomic status. *Heart* 2019;105:632-8.
78. Zhao D, Post WS, Blasco-Colmenares E, et al. Racial Differences in Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2019;139:1688-97.
79. Chocron R, Loeb T, Lamhaut L, et al. Ambulance Density and Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation* 2019;139:1262-71.
80. Yeung J, Matsuyama T, Bray J, Reynolds J, Skrifvars MB. Does care at a cardiac arrest centre improve outcome after out-of-hospital cardiac arrest? - A systematic review. *Resuscitation* 2019;137:102-15.
81. Khera R, CarlLee S, Blevins A, Schweizer M, Girotra S. Early coronary angiography and survival after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2018;5:e000809.
82. Arrich J, Holzer M, Havel C, Mullner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD004128.
83. Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, et al. Targeted Temperature Management for 48 Vs 24 Hours and Neurologic Outcome after Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:341-50.
84. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *N Engl J Med* 2019;381:2327-37.
85. Schenone AL, Cohen A, Patarroyo G, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A systematic review/meta-analysis

- exploring the impact of expanded criteria and targeted temperature. *Resuscitation* 2016;108:102-10.
86. Balian S, Buckler DG, Blewer AL, Bhardwaj A, Abella BS, Group CS. Variability in survival and post-cardiac arrest care following successful resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2019;137:78-86.
  87. Stub D, Schmicker RH, Anderson ML, et al. Association between hospital post-resuscitative performance and clinical outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;92:45-52.
  88. Soholm H, Wachtell K, Nielsen SL, et al. Tertiary centres have improved survival compared to other hospitals in the Copenhagen area after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:162-7.
  89. Stub D, Smith K, Bray Je, Bernard S, Duffy Sj, Kaye Dm. Hospital characteristics are associated with patient outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart* 2011;97:1489-94.
  90. Worthington H, Pickett W, Morrison LJ, et al. The impact of hospital experience with out-of-hospital cardiac arrest patients on post cardiac arrest care. *Resuscitation* 2017;110:169-75. Iwami T, Nichol G, Hiraide A, et al. Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation* 2009;119:728-34.
  92. Koyama S, Gibo K, Yamaguchi Y, Okubo M. Variation in survival after out-of-hospital cardiac arrest between receiving hospitals in Japan: an observational study. *BMJ Open* 2019;9:e033919.
  93. Stromsoe A, Svensson L, Axelsson AB, et al. Improved outcome in Sweden after out-of-hospital cardiac arrest and possible association with improvements in every link in the chain of survival. *Eur Heart J* 2015;36:863-71.
  94. Wissenberg M, Lippert Fk, Folke F, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013;310:1377-84.
  95. Moller SG, Wissenberg M, Moller-Hansen S, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest: Incidence and survival - A nationwide study of regions in Denmark. *Resuscitation* 2020;148:191-9.
  96. Pasupula DK, Bhat AG, Meera SJ, Siddappa Malleshappa SK. Influence of comorbidity on survival after out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Resuscitation* 2019;145:21-5.
  97. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2018;379:711-21.
  98. Riva G, Ringh M, Jonsson M, et al. Survival in out-of-hospital cardiac arrest after standard cardiopulmonary resuscitation or chest compressions only before arrival of emergency medical services: nationwide study during three guideline periods. *Circulation* 2019.
  99. Nordberg P, Taccone FS, Truhlar A, et al. Effect of trans-nasal evaporative intra-arrest cooling on functional neurologic outcome in out-of-hospital cardiac arrest: the PRINCESS randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1677-85.
  100. Brooks SC, Schmicker RH, Cheskes S, et al. Variability in the initiation of resuscitation attempts by emergency medical services personnel during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;117:102-8.
  101. Grasner JT, Wnent J, Seewald S, et al. Cardiopulmonary resuscitation traumatic cardiac arrest—there are survivors. An analysis of two national emergency registries. *Crit Care* 2011;15: R276.
  102. Leis CC, Hernandez CC, Blanco MJ, Paterna PC, Hernandez Rde E, Torres EC. Traumatic cardiac arrest: should advanced life support be initiated? *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:634-8.
  103. Rosemurgy AS, Norris PA, Olson SM, Hurst JM, Albrink MH. Pre-hospital traumatic cardiac arrest: the cost of futility. *J Trauma* 1993;35:468-73.
  104. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:148-201.
  105. Nitta M, Iwami T, Kitamura T, et al. Age-specific differences in outcomes after out-of-hospital cardiac arrests. *Pediatrics* 2011;128: e812-20.
  106. Goto Y, Funada A, Goto Y. Duration of prehospital cardiopulmonary resuscitation and favorable neurological outcomes for pediatric out-of-hospital cardiac arrests: a nationwide, population-based cohort study. *Circulation* 2016;134:2046-59.
  107. Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Kobayashi H, et al. Conventional Versus Compression-Only Versus No-Bystander Cardiopulmonary Resuscitation for Pediatric Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation* 2016;134:2060-70.
  108. Bardai A, Berdowski J, van der Werf C, et al. Incidence, causes, and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in children. A comprehensive, prospective, population-based study in the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1822-8.
  109. Rosell-Ortiz F, Mellado-Vergel FJ, Lopez-Messa JB, et al. Survival and neurological status after out-of-hospital cardiac arrest in the pediatric population in Andalusia. *Med Intensiva* 2016;40:163-8.
  110. Herlitz J, Svensson L, Engdahl J, et al. Characteristics of cardiac arrest and resuscitation by age group: an analysis from the Swedish Cardiac Arrest Registry. *Am J Emerg Med* 2007;25:1025-31.
  111. Gelberg J, Stromsoe A, Hollenberg J, et al. Improving Survival and Neurologic Function for Younger Age Groups After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Sweden: A 20-year Comparison. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:750-7.
  112. Nolan JP, Berg RA, Andersen LW, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Template for In-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Report From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia). *Resuscitation* 2019;144:166-77.
  113. Aune S, Herlitz J, Bang A. Characteristics of patients who die in hospital with no attempt at resuscitation. *Resuscitation* 2005;65:291-9.
  114. van Delden JJ, Lofmark R, Deliens L, et al. Do-not-resuscitate decisions in six European countries. *Crit Care Med* 2006;34:1686-90.
  115. Adamski J, Nowakowski P, Gorynski P, Onichimowski D, Weigl W. Incidence of in-hospital cardiac arrest in Poland. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016;48:288-93.
  116. Hessulf F, Karlsson T, Lundgren P, et al. Factors of importance to 30-day survival after in-hospital cardiac arrest in Sweden - A population-based register study of more than 18,000 cases. *Int J Cardiol* 2018;255:237-42.

117. Radeschi G, Mina A, Berta G, et al. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in Italy: a multicentre observational study in the Piedmont Region. *Resuscitation* 2017;119:48-55.
118. Bergum D, Nordseth T, Mjølstad OC, Skogvoll E, Haugen BO. Causes of in-hospital cardiac arrest - incidences and rate of recognition. *Resuscitation* 2015;87:63-8.
119. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation* 2011;124:2145-54.
120. Schwendimann R, Blatter C, Dhaini S, Simon M, Ausserhofer D. The occurrence, types, consequences and preventability of in-hospital adverse events - a scoping review. *BMC Health Serv Res* 2018;18:521.
121. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012;380:1059-65.
122. Alam N, Hobbelenk EI, van Tienhoven Aj, van de Ven Pm, Jansma Ep, Nanayakkara Pw. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: a systematic review. *Resuscitation* 2014;85:587-94.
123. Whitaker DK, Nolan JP, Castren M, Abela C, Goldik Z. Implementing a standard internal telephone number 2222 for cardiac arrest calls in all hospitals in Europe. *Resuscitation* 2017;115:A14-5.
124. Maharaj R, Raffaele I, Wendon J. Rapid response systems: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:254.
125. Psirides AJ, Hill J, Jones D. Rapid Response Team activation in New Zealand hospitals-a multicentre prospective observational study. *Anaesth Intensive Care* 2016;44:391-7.
126. Bircher NG, Chan PS, Xu Y. American Heart Association's Get with the Guidelines-Resuscitation I. Delays in cardiopulmonary resuscitation, defibrillation, and epinephrine administration all decrease survival in in-hospital cardiac arrest. *Anesthesiology* 2019;130:414-22.
127. Tirkkonen J, Tamminen T, Skrifvars MB. Outcome of adult patients attended by rapid response teams: a systematic review of the literature. *Resuscitation* 2017;112:43-52.
128. Al-Dury N, Rawshani A, Israelsson J, et al. Characteristics and outcome among 14,933 adult cases of in-hospital cardiac arrest: a nationwide study with the emphasis on gender and age. *Am J Emerg Med* 2017;35:1839-44.
129. Hirlekar G, Karlsson T, Aune S, et al. Survival and neurological outcome in the elderly after in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;118:101-6.
130. Adielsson A, Karlsson T, Aune S, et al. A 20-year perspective of in hospital cardiac arrest: Experiences from a university hospital with focus on wards with and without monitoring facilities. *Int J Cardiol* 2016;216:194-9.
131. Thoren A, Rawshani A, Herlitz J, et al. ECG-monitoring of in-hospital cardiac arrest and factors associated with survival. *Resuscitation* 2020;150:130-8.
132. Herlitz J, Aune S, Bang A, et al. Very high survival among patients defibrillated at an early stage after in-hospital ventricular fibrillation on wards with and without monitoring facilities. *Resuscitation* 2005;66:159-66.
133. Geddes LA, Roeder RA, Kemeny A, Otlewski M. The duration of ventricular fibrillation required to produce pulseless electrical activity. *Am J Emerg Med* 2005;23:138-41.
134. Memar M, Geara SJ, Hjalmarsson P, Allberg A, Bouzereau M, Djarv T. Long-term mortality and morbidity among 30-day survivors after in-hospital cardiac arrests - a Swedish cohort study. *Resuscitation* 2018;124:76-9.
135. Widestedt H, Giesecke J, Karlsson P, Jakobsson JG. In-hospital cardiac arrest resuscitation performed by the hospital emergency team: a 6-year retrospective register analysis at Danderyd University Hospital, Sweden. *F1000Res* 2018;7:1013.
136. O'Sullivan E, Deasy C. In-hospital Cardiac Arrest at Cork University Hospital. *Ir Med J* 2016;109:335-8.
137. Piscator E, Hedberg P, Goransson K, Djarv T. Survival after in-hospital cardiac arrest is highly associated with the Age-combined Charlson Co-morbidity Index in a cohort study from a two-site Swedish University hospital. *Resuscitation* 2016;99:79-83.
138. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
139. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-7.
140. Whitehead L, Perkins GD, Clarey A, Haywood KL. A systematic review of the outcomes reported in cardiac arrest clinical trials: the need for a core outcome set. *Resuscitation* 2015;88:150-7.
141. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni VM, et al. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in Adults: An Advisory Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2018;127:147-63.
142. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni VM, et al. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in adults: an advisory statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2018;137:e783-801.
- 142a. Topjian AA, Scholefield BR, Pinto NP, et al. P-COSCA (Pediatric Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in Children: An Advisory Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2021 online <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.01.023>.
143. Djarv T, Bremer A, Herlitz J, et al. Health-related quality of life after surviving an out-of-hospital compared to an in-hospital cardiac arrest: a Swedish population-based registry study. *Resuscitation* 2020;151:77-84.
144. Scarpino M, Lolli F, Lanzo G, et al. Neurophysiology and neuroimaging accurately predict poor neurological outcome within 24 hours after cardiac arrest: the ProNeCA prospective multicentre prognostication study. *Resuscitation* 2019;143:115-23.
145. Polanowska KE, Sarzynska-Dlugosz IM, Paprot AE, et al. Neuropsychological and neurological sequelae of out-of-hospital cardiac arrest and the estimated need for neurorehabilitation: a prospective pilot study. *Kardiologia Polska* 2014;72:814-22.
146. Caro-Codon J, Rey JR, Lopez-de-Sa E, et al. Long-term neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted-temperature management. *Resuscitation* 2018;133:33-9.
147. Green CR, Botha JA, Tiruvoipati R. Cognitive function, quality of life and mental health in survivors of our-of-hospital cardiac arrest: a review. *Anaesth Intensive Care* 2015;43:568-76.
148. Lilja G, Nielsen N, Friberg H, et al. Cognitive Function in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest after Target Temperature Management at 33 degrees C versus 36 degrees C. *Circulation* 2015;131:1340-9.
149. Orbo M, Aslaksen PM, Larsby K, et al. Determinants of cognitive outcome in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1462-8.

150. Tiainen M, Poutiainen E, Oksanen T, et al. Functional outcome, cognition and quality of life after out-of-hospital cardiac arrest and therapeutic hypothermia: data from a randomized controlled trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015;23:12.
151. Orbo M, Aslaksen PM, Larsby K, Schafer C, Tande PM, Anke A. Alterations in cognitive outcome between 3 and 12 months in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;105:92-9.
152. Steinbusch CVM, van Heugten CM, Rasquin SMC, Verbunt JA, Moolaert VRM. Cognitive impairments and subjective cognitive complaints after survival of cardiac arrest: a prospective longitudinal cohort study. *Resuscitation* 2017;120:132-7.
153. Juan E, De Lucia M, Beaud V, et al. How Do You Feel? Subjective Perception of Recovery as a Reliable Surrogate of Cognitive and Functional Outcome in Cardiac Arrest Survivors. *Crit Care Med* 2018;46:e286-93.
154. van Zelle L, Buysse C, Madderom M, et al. Long-term neuropsychological outcomes in children and adolescents after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2015;41:1057-66.
155. van Zelle L, Utens EM, Madderom M, et al. Cardiac arrest in infants, children, and adolescents: long-term emotional and behavioral functioning. *Eur J Pediatr* 2016;175:977-86.
156. van Zelle L, Utens EM, Legerstee JS, et al. Cardiac Arrest in Children: Long-Term Health Status and Health-related Quality of Life. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:693-702.
157. Haywood KL, Pearson N, Morrison LJ, Castren M, Lilja G, Perkins GD. Assessing health-related quality of life (HRqoL) in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review of patient-reported outcome measures. *Resuscitation* 2018;123:22-37.
158. Geri G, Dumas F, Bonnetain F, et al. Predictors of long-term functional outcome and health-related quality of life after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;113:77-82.
159. Moolaert VRM, van Heugten CM, Gorgels TPM, Wade DT, Verbunt JA. Long-term Outcome After Survival of a Cardiac Arrest: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Neurorehabil Neural Repair* 2017;31:530-9.
160. Ketilsdottir A, Albertsdottir HR, Akadottir SH, Gunnarsdottir TJ, Jonsdottir H. The experience of sudden cardiac arrest: becoming reawakened to life. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014;13:429-35.
161. Lilja G, Nielsen N, Bro-Jeppesen J, et al. Return to Work and Participation in Society After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e003566.
162. Bohm M, Lilja G, Finnbogadottir H, et al. Detailed analysis of health-related quality of life after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2019;135:197-204.
163. Cronberg T, Lilja G, Horn J, et al. Neurologic Function and Health-Related Quality of Life in Patients Following Targeted Temperature Management at 33 degrees C vs 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015;72:634-41.
164. Tiainen M, Vaahersalo J, Skrifvars MB, Hastbacka J, Gronlund J, Pettila V. Surviving out-of-hospital cardiac arrest: the neurological and functional outcome and health-related quality of life one year later. *Resuscitation* 2018;129:19-23.
165. Baldi E, Vanini B, Savastano S, Danza AI, Martinelli V, Politi P. Depression after a cardiac arrest: an unpredictable issue to always investigate for. *Resuscitation* 2018;127:e10-1.
166. Mion M, Al-Janabi F, Islam S, et al. Care after resuscitation: implementation of the United Kingdom's First Dedicated Multidisciplinary Follow-Up Program for Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Ther Hypothermia Temp Manage* 2020;10:53-9.
167. Verberne D, Moolaert V, Verbunt J, van Heugten C. Factors predicting quality of life and societal participation after survival of a cardiac arrest: a prognostic longitudinal cohort study. *Resuscitation* 2018;123:51-7.
168. Viktorisson A, Sunnerhagen KS, Johansson D, Herlitz J, Axelsson A. One-year longitudinal study of psychological distress and self-assessed health in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *BMJ Open* 2019;9:e029756.
169. Israelsson J, Bremer A, Herlitz J, et al. Health status and psychological distress among in-hospital cardiac arrest survivors in relation to gender. *Resuscitation* 2017;114:27-33.
170. Lilja G, Nilsson G, Nielsen N, et al. Anxiety and depression among out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2015;97:68-75.
171. Wilson M, Staniforth A, Till R, das Nair R, Vesey P. The psychosocial outcomes of anoxic brain injury following cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:795-800.
172. Davies SE, Rhys M, Voss S, Greenwood R, Thomas M, Bengler JR. Psychological wellbeing in survivors of cardiac arrest, and its relationship to neurocognitive function. *Resuscitation* 2017;111:22-5.
173. Wachelder EM, Moolaert VR, van Heugten C, Gorgels T, Wade DT, Verbunt JA. Dealing with a life changing event: the influence of spirituality and coping style on quality of life after survival of a cardiac arrest or myocardial infarction. *Resuscitation* 2016;109:81-6.
174. Frisch S, Thiel F, Schroeter ML, Jentzsch RT. Apathy and Cognitive Deficits in Patients with Transient Global Ischemia After Cardiac Arrest. *Cogn Behav Neurol* 2017;30:172-5.
175. Beesems SG, Wittebrood KM, de Haan RJ, Koster RW. Cognitive function and quality of life after successful resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1269-74.
176. Van't Wout Hofland J, Moolaert V, van Heugten C, Verbunt J. Long-term quality of life of caregivers of cardiac arrest survivors and the impact of witnessing a cardiac event of a close relative. *Resuscitation* 2018;128:198-203.
177. Zimmerli M, Tisljar K, Balestra GM, Langewitz W, Marsch S, Hunziker S. Prevalence and risk factors for post-traumatic stress disorder in relatives of out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2014;85:801-8.
178. van Wijnen HG, Rasquin SM, van Heugten CM, Verbunt JA, Moolaert VR. The impact of cardiac arrest on the long-term wellbeing and caregiver burden of family caregivers: a prospective cohort study. *Clin Rehabil* 2017;31:1267-75.
179. Orbo M, Aslaksen PM, Larsby K, et al. Relevance of cognition to health-related quality of life in good-outcome survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Rehabil Med* 2015;47:860-6.
180. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, et al. Return to Work in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors: A Nationwide Register-Based Follow-Up Study. *Circulation* 2015;131:1682-90.
181. Descatha A, Dumas F, Bougouin W, Cariou A, Geri G. Work factors associated with return to work in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2018;128:170-4.
182. Elliott VJ, Rodgers DL, Brett SJ. Systematic review of quality of life and other patient-centred outcomes after cardiac arrest survival. *Resuscitation* 2011;82:247-56.
183. Moolaert VRMP, Verbunt JA, van Heugten CM, Wade DT. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2009;80:297-305.

184. Wilder Schaaf KP, Artman LK, Peberdy MA, et al. Anxiety, depression, and PTSD following cardiac arrest: a systematic review of the literature. *Resuscitation* 2013;84:873-7.
185. Adiguzel E, Yasar E, Kesikburun S, et al. Are rehabilitation outcomes after severe anoxic brain injury different from severe traumatic brain injury? A matched case-control study. *Int J Rehabil Res* 2018;41:47-51.
186. Smania N, Avesani R, Roncari L, et al. Factors predicting functional and cognitive recovery following severe traumatic, anoxic, and cerebrovascular brain damage. *J Head Trauma Rehabil* 2013;28:131-40.
187. Tazopoulou E, Miljkovitch R, Truelle JL, et al. Rehabilitation following cerebral anoxia: an assessment of 27 patients. *Brain Inj* 2016;30:95-103.
188. van Erp WS, Lavrijsen JC, Vos PE, Bor H, Laureys S, Koopmans RT. The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J Am Med Assoc* 2015;316: 85 e9-e14.
189. Howell K, Grill E, Klein AM, Straube A, Bender A. Rehabilitation outcome of anoxic-ischaemic encephalopathy survivors with prolonged disorders of consciousness. *Resuscitation* 2013;84:1409-15.
190. Heinz UE, Rollnik JD. Outcome and prognosis of hypoxic brain damage patients undergoing neurological early rehabilitation. *BMC Res Notes* 2015;8:243.
191. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology* 2013;80:464-70.
192. Israelsson J, Lilja G, Bremer A, Stevenson-Agren J, Arestedt K. Post cardiac arrest care and follow-up in Sweden - a national web-survey. *BMC Nurs* 2016;15:1.
193. Israelsson J, Lilja G. [Post cardiac arrest follow-up - Swedish guidelines available]. *Lakartidningen* 2019;116:.
194. Moolaert VR, Goossens M, Heijnders IL, Verbunt JA, Heugten CM. Early neurologically focused follow-up after cardiac arrest is cost-effective: A trial-based economic evaluation. *Resuscitation* 2016;106:30-6.
195. Moolaert VR, van Haastregt JC, Wade DT, van Heugten CM, Verbunt JA. 'Stand still... , and move on', an early neurologically-focused follow-up for cardiac arrest survivors and their caregivers: a process evaluation. *BMC Health Serv Res* 2014;14:34.
196. Moolaert VR, van Heugten CM, Winkens B, et al. Early neurologically-focused follow-up after cardiac arrest improves quality of life at one year: A randomised controlled trial. *Int J Cardiol* 2015;193:8-16.
197. Moolaert VR, Verbunt JA, Bakx WG, et al. 'Stand still . . . , and move on', a new early intervention service for cardiac arrest survivors and their caregivers: rationale and description of the intervention. *Clin Rehabil* 2011;25:867-79.
198. Moolaert VR, Wachelder EM, Verbunt JA, Wade DT, van Heugten CM. Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest. *J Rehabil Med* 2010;42:553-8.
199. Boyce LW, Goossens PH. Rehabilitation after cardiac arrest: integration of neurologic and cardiac rehabilitation. *Semin Neurol* 2017;37:94-102.
200. Boyce-van der Wal LW, Volker WG, Vliet Vlieland TP, van den Heuvel DM, van Exel HJ, Goossens PH. Cognitive problems in patients in a cardiac rehabilitation program after an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;93:63-8.
201. Tan HL, Dagnes N, Böttiger BW, Schwartz PJ. European Sudden Cardiac Arrest Network: Towards Prevention, Education and New Effective Treatments (ESCAPE-NET): a major European Horizon 2020 project focused on cardiac arrest. *Eur Heart J* 2018;39:86-8.
202. Novotny T, Kadlecova J, Raudenska M, et al. Mutation analysis ion channel genes ventricular fibrillation survivors with coronary artery disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:742-9.
203. Christiansen SL, Hertz CL, Ferrero-Miliani L, et al. Genetic investigation of 100 heart genes in sudden unexplained death victims in a forensic setting. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1797-802.
204. Kumar S, Peters S, Thompson T, et al. Familial cardiological and targeted genetic evaluation: low yield in sudden unexplained death and high yield in unexplained cardiac arrest syndromes. *Heart Rhythm* 2013;10:1653-60.
205. Earle N, Yeo Han D, Pilbrow A, et al. Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2014;11:76-82.
206. Horr S, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Ion channel mechanisms related to sudden cardiac death in phenotype-negative long-QT syndrome genotype-phenotype correlations of the KCNQ1(S349W) mutation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:193-200.
207. Hendrix A, Borleffs CJ, Vink A, et al. Cardiogenetic screening of first-degree relatives after sudden cardiac death in the young: a population-based approach. *Europace* 2011;13:716-22.
208. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978-83.
209. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc* 2012;87:524-39.
210. McGorrian C, Constant O, Harper N, et al. Family-based cardiac screening in relatives of victims of sudden arrhythmic death syndrome. *Europace* 2013;15:1050-8.
211. Ashar FN, Mitchell RN, Albert CM, et al. A comprehensive evaluation of the genetic architecture of sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 2018;39:3961-9.
212. Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116:1919-36.
213. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J Hum Genet* 2016;61:51-5.
214. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012;125:1043-52.
215. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:2142-7.
216. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.
217. Clancy CE, Rudy Y. Cellular consequences of HERG mutations in the long QT syndrome: precursors to sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 2001;50:301-13.
218. Lahtinen AM, Havulinna AS, Noseworthy PA, et al. Prevalence of arrhythmia-associated gene mutations and risk of sudden cardiac death in the Finnish population. *Ann Med* 2013;45:328-35.
219. Nemeč J, Hejlik JB, Shen WK, Ackerman MJ. Catecholamine-induced T-wave lability in congenital long QT syndrome: a novel phenomenon associated with syncope and cardiac arrest. *Mayo Clin Proc* 2003;78:40-50.



220. Farrugia A, Keyser C, Hollard C, Raul JS, Muller J, Ludes B. Targeted next generation sequencing application in cardiac channelopathies: analysis of a cohort of autopsy-negative sudden unexplained deaths. *Forensic Sci Int* 2015;254:5-11.
221. Zhang M, Xue A, Shen Y, et al. Mutations of desmoglein-2 in sudden death from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and sudden unexplained death. *Forensic Sci Int* 2015;255:85-8.
222. Bagnall RD, Das KJ, Duflo J, Semsarian C. Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Heart Rhythm* 2014;11:655-62.
223. Steinberg C, Padfield GJ, Champagne J, et al. Cardiac Abnormalities in First-Degree Relatives of Unexplained Cardiac Arrest Victims: A Report from the Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:101-10.
224. Kong T, Feulefack J, Ruether K, et al. Ethnic differences in genetic ion channelopathies associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci* 2017;47:481-90.
225. Frontera A, Vlachos K, Kitamura T, et al. Long-Term Follow-Up of Idiopathic Ventricular Fibrillation in a Pediatric Population: Clinical Characteristics, Management, and Complications. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011172.
226. Jia PL, Wang YB, Fu H, et al. Postmortem analysis of 4 mutation hotspots of KCNQ1, KCNH2, and SCN5A Genes in Sudden Unexplained Death in Southwest of China. *Am J Forensic Med Pathol* 2018;39:218-22.
227. Ackerman MJ, Tester DJ, Jones GS, Will ML, Burrow CR, Curran ME. Ethnic differences in cardiac potassium channel variants: implications for genetic susceptibility to sudden cardiac death and genetic testing for congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1479-87.
228. Coll M, Ferrer-Costa C, Pich S, et al. Role of genetic and electrolyte abnormalities in prolonged QTc interval and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients. *PLoS One* 2018;13:e0200756.
229. Kohli U, Aziz Z, Beaser AD, Nayak HM. A large deletion in RYR2 exon 3 is associated with nadolol and flecainide refractory catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:1146-54.
230. Kaab S, Crawford DC, Sinner MF, et al. A large candidate gene survey identifies the KCNE1 D85N polymorphism as a possible modulator of drug-induced torsades de pointes. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:91-9.
231. Veerman CC, Verkerk AO, Blom MT, et al. Slow delayed rectifier potassium current blockade contributes importantly to drug-induced long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1002-9.
232. Tadros R, Tan HL, Investigators E-N, et al. Predicting cardiac electrical response to sodium-channel blockade and Brugada syndrome using polygenic risk scores. *Eur Heart J* 2019;40:3097-107.
233. Hofman N, Tan HL, Alders M, et al. Yield of molecular and clinical testing for arrhythmia syndromes: report of 15 years' experience. *Circulation* 2013;128:1513-21.
234. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George Jr AL, Wilde AAM. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:169-80.
235. Marsman RF, Tan HL, Bezzina CR. Genetics of sudden cardiac death caused by ventricular arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:96-111.
236. Milano A, Blom MT, Lodder EM, et al. Sudden Cardiac Arrest and Rare Genetic Variants in the Community. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:147-53.
237. Kolder IC, Tanck MW, Bezzina CR. Common genetic variation modulating cardiac ECG parameters and susceptibility to sudden cardiac death. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:620-9.
238. Snapir A, Mikkelsen J, Perola M, Penttila A, Scheinin M, Karhunen PJ. Variation in the alpha2B-adrenoceptor gene as a risk factor for prehospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:190-4.
239. Sotoodehnia N, Siscovick DS, Vatta M, et al. Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. *Circulation* 2006;113:1842-8.
240. Schwartz PJ, Crotti L, George Jr AL. Modifier genes for sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2018;39:3925-31.
241. Ter Bekke RMA, Isaacs A, Barysenka A, et al. Heritability in a SCN5A-mutation founder population with increased female susceptibility to non-nocturnal ventricular tachyarrhythmia and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2017;14:1873-81.
242. Pham TV, Rosen MR. Sex, hormones, and repolarization. *Cardiovasc Res* 2002;53:740-51.
243. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-70.
244. Pham TV, Robinson RB, Danilo Jr P, Rosen MR. Effects of gonadal steroids on gender-related differences in transmural dispersion of L-type calcium current. *Cardiovasc Res* 2002;53:752-62.
245. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Exercise testing oversights underlie missed and delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in young sudden cardiac arrest survivors. *Heart Rhythm* 2019;16:1232-9.
246. Longo UG, Risi Ambrogioni L, Ciuffreda M, Maffulli N, Denaro V. Sudden cardiac death in young athletes with long QT syndrome: the role of genetic testing and cardiovascular screening. *Br Med Bull* 2018;127:43-53.
247. Wisten A, Bostrom IM, Morner S, Stattin EL. Mutation analysis of cases of sudden unexplained death, 15 years after death: prompt genetic evaluation after resuscitation can save future lives. *Resuscitation* 2012;83:1229-34.
248. Stattin EL, Westin IM, Cederquist K, et al. Genetic screening in sudden cardiac death in the young can save future lives. *Int J Legal Med* 2016;130:59-66.
249. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, et al. Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases. *Int J Legal Med* 2015;129:793-800.
250. Nunn LM, Lopes LR, Syrris P, et al. Diagnostic yield of molecular autopsy in patients with sudden arrhythmic death syndrome using targeted exome sequencing. *Europace* 2016;18:888-96.
251. Neubauer J, Lecca MR, Russo G, et al. Exome analysis in 34 sudden unexplained death (SUD) victims mainly identified variants in channelopathy-associated genes. *Int J Legal Med* 2018;132:1057-65.
252. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, et al. Next-generation sequencing of 100 candidate genes in young victims of suspected sudden cardiac death with structural abnormalities of the heart. *Int J Legal Med* 2016;130:91-102.

253. Mates J, Mademont-Soler I, Del Olmo B, et al. Role of copy number variants in sudden cardiac death and related diseases: genetic analysis and translation into clinical practice. *Eur J Hum Genet* 2018;26:1014-25.
254. Stepień-Wojno M, Poninska J, Rydzanicz M, et al. Sudden cardiac arrest in patients without overt heart disease: a limited value of next generation sequencing. *Pol Arch Intern Med* 2018;128:721-30.
255. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of Post-mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2134-45.
256. Schejper S, Ramos-Luis E, Blanco-Verea A, et al. Sudden unexpected death in the young - Value of massive parallel sequencing in postmortem genetic analyses. *Forensic Sci Int* 2018;293:70-6.
257. Anderson JH, Tester DJ, Will ML, Ackerman MJ. Whole-exome molecular autopsy after exertion-related sudden unexplained death in the young. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:259-65.