



Reanimation exakt

2., erweiterte Auflage

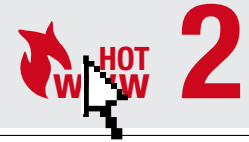
Das Buch ist erhältlich unter
www.naseweis-verlag.de
(ISBN-13 978-3-939763-12-3)

Bonusmaterial Hot Topic 2
Version 1.1 · Online veröffentlicht am: XX.12.2016 · DOI XXX

ACHTUNG: Dieses Bonusmaterial ist integraler Bestandteil des Büchleins „Reanimation exakt“ (Naseweis-Verlag, 2. Auflage, 2016). Für die Nutzung dieses Bonusmaterials gelten alle Rahmenbedingungen wie für „Reanimation exakt“, insbes. Urheberrecht, Produkthaftung, Therapieentscheidungen, Handelsnamen/Warenbezeichnungen. Details siehe „Wichtige Hinweise“ in „Reanimation exakt“ auf der Seite VI.

[Download von www.Naseweis-Verlag.de](http://www.Naseweis-Verlag.de)

Bonusmaterial zu Reanimation exakt, 2. Auflage © Naseweis Verlag, 2016



Medikamente bei Herz-Kreislauf-Stillstand (Erwachsene)

Autor: Th. Hess · Redaktionelle und inhaltliche Bearbeitung: B. Wolcke, R. Böhmer, Th. Schneider

Zu Indikationen, Dosierungen und Besonderheiten von Medikamenten zur Reanimation und Notfalltherapie, insbes. bei Kindern siehe auch Bonusmaterial 3-5 (Download im Internet: www.naseweis-verlag.de).

Adrenalin (Epinephrin)

Die Verwendung von Adrenalin bei der CPR ist überwiegend historisch begründet und hat bis heute keinen höheren Grad der Evidenz erreicht. Adrenalin wird als Standardmedikament bei der CPR vom ERC seit 1992 und der AHA seit 1963 empfohlen. In den letzten Jahren ist der therapeutische Stellenwert des Adrenalins beim Herz-Kreislauf-Stillstand zunehmend umstritten. Es existiert bislang kein wissenschaftlich haltbarer Vergleich zwischen dem Outcome von CPR mit oder ohne Adrenalin. Wahrscheinlich wurde der routinemäßige Einsatz von Adrenalin bei CPR auch deshalb lange nicht in Frage gestellt, weil die zugrunde liegende pathophysiologische Begründung in der Theorie einleuchtet(e) und die Kurzzeitüberlebensraten mit Adrenalin im Vergleich zu ohne Adrenalin im Tierversuch und am Menschen so beeindruckend hoch sind.

Geschichte des Adrenalins

Der experimentelle Nachweis von Hormonen des Nebennierenmarks im Blut gelang Vulpian bereits 1856 [101]. Der britische Arzt Oliver soll in Versuchen an seinem Sohn schließlich den ersten Wirksamkeitsnachweis des Adrenalins erbracht haben. Gemeinsam mit Sharpey-Schafer konn-

te Oliver die hämodynamischen Auswirkungen des Adrenalins in Tierversuchen bestätigen [102]. Gottlieb befasste sich bereits 1896 mit der möglichen Adrenalinwirkung bei der Wiederbelebung [RB901]. Takamine isolierte 1901 das Adrenalin aus tierischen Nebennieren [103]. 1904 wurde Adrenalin – voneinander unabhängig – durch Stolz und Dakin synthetisiert [104, 105].

Crile und Dolley setzten 1906 das Adrenalin erstmalig experimentell zur Wiederbelebung von asphyktischen Hunden ein [106]. Dabei stellten sie bereits fest, wie wichtig es für den primären Reanimationserfolg ist, einen adäquaten koronaren Perfusionsdruck zu erreichen, was mit Herzmassage alleine nur schwer zu bewerkstelligen war, aber mit Adrenalin gelang. Dies blieb bis heute eine der wesentlichen pathophysiologischen Begründungen für den Einsatz von Adrenalin bei der CPR. Im gleichen Jahr begann nach unseren Recherchen die ernsthafte öffentliche wissenschaftliche Diskussion um den Einsatz von Adrenalin bei der CPR, als Butler und Lockhart-Mummery eine Korrespondenz über den Einsatz von Adrenalin bei Kreislaufversagen in der Fachzeitschrift „The Lancet“ führten [107–110]. Lockhart-Mummery führte erfolgreiche Versuche mit Adrenalin zur Wiederbelebung bei chloroformierten Katzen durch [111]. Beecher und Linton publizierten 1947 Fallberichte über den Einsatz von Adrena-

lin bei der kardialen Reanimation und zeigten auch auf, dass es das Potenzial hat, Kammerflimmern auszulösen [112]. 1953 wurde Adrenalin auch bereits in Kombination mit Thoraxkompressionen und Defibrillation im Rahmen der kardialen Reanimation diskutiert [113, 114].

Zoll et al. veröffentlichten 1963 in „Circulation“ in der – nach unseren Recherchen – ersten historischen Begründung der AHA die Anwendung von Adrenalin bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand und Sinusarrest, wenn andere Techniken zuvor versagt hatten (z.B. Erfolglosigkeit von präkordialem Faustschlag, Thoraxkompressionen, externem Schrittmacher oder ggf. Defibrillation); in diesen Fällen wurde die intrakardiale Injektion von Adrenalin (0,2–0,5 mg) empfohlen [115]. Beecher et al. empfahlen bereits 1947, Adrenalindosen von 0,3 mg bei der CPR nicht zu überschreiten, da diese proarrhythmogen sein können [112]. Als Ultima Ratio wurde bei Zoll die direkte (offene) Kompression des Herzens aufgeführt. Bei persistierendem Herz-Kreislauf-Stillstand sollte Adrenalin oder Isoproterenol mit 4–8 µg/min intravenös und verdünnt infundiert werden, bis sich Zeichen einer klinischen Besserung oder der Toxizität zeigten (z. B. Zunahme der Herzfrequenz, ektope Aktivität oder Blutdruckanstieg) [115]. Für die Postreanimationsphase nach Sinusarrest wurden präventiv Adrenalin- oder Isoproterenol-Infusionen empfohlen, um malignen Herzrhythmusstörungen (z. B. pVT/VF) oder einem erneuten Kreislaufstillstand vorzubeugen [116].

1963 evaluierten Redding und Pearson [117] verschiedene Notfallmedikamente während der Reanimation (mit primärem Endpunkt ROSC), die in allen untersuchten Gruppen eine Minute nach Beginn der CPR intrakardial verabreicht wurden; 110 Mischlingshunde wurden in 11 Gruppen zu jeweils zehn Tieren eingeteilt. Die Tiere wurden tief sediert (Pentobarbital 25 mg/kg KG i.v.) und bei erhaltener Spontanatmung intubiert. Ein asphyktischer Kreislaufstillstand wurde durch Abklemmen des Tubus induziert. Ein EKG wurde kontinuierlich abgeleitet und der Blutdruck invasiv gemessen.

In den Gruppen 1–7 erfolgte eine CPR nach 5 min: Eine Beatmung (IPPV, VT 25 mL/kg KG; AF = 20; F_iO₂ = 21 %) und Thoraxkompressionen (5 TK/Exhalation) wurden begonnen. Die Applikation von Notfallmedikamenten erfolgte in Gruppe 1: Epinephrin 1 mg, Gruppe 2: Phenylephrin 10 mg, Gruppe 3: Isoproterenol 0,4 mg, Gruppe 4: Metamarinol 10 mg, Gruppe 5: Methoxamin 20 mg, Gruppe 6: Mephentermine 150 mg und Gruppe 7: Kalziumchlorid 200 mg. Bei Kammerflimmern wurde der Hund mit 3 Elektroschocks (je 480 Volt; t = 0,25 sec) behandelt. In den Gruppen 8–11 wurde nach Erreichen eines asphyktischen Kreislaufstillstandes ein

Kammerflimmern durch einen Elektroschock induziert (110 Volt). Nach einer Minute (im HKS) wurde eine CPR begonnen (IPPV und TK s.o.), nach 3 Min CPR erfolgte eine dreimalige Defibrillation (s.o.). Gruppe 8 erhielt kein Medikament, Gruppe 9: Epinephrin 1 mg, Gruppe 10: Phenylephrin 10 mg, Gruppe 11: Procainamid 100 mg direkt vor Beginn der CPR und Epinephrin 1 mg eine Minute danach.

In Ergänzung zu Beatmung und externen Thoraxkompressionen wurden bei Asystolie Adrenalin (ROSC in 10/10 Fällen), Phenylephrin (9/10), Metamarinol (9/10) und Methoxamin (9/10) für gleichwertig befunden. Bei Kammerflimmern waren Adrenalin (9/10) und Phenylephrin (10/10) unter der Durchführung der Defibrillation gleichwertig. In einer Gruppe mit VF, die kein Medikament erhalten hatte, erreichte nur einer von zehn Fällen ROSC.

In einer weiteren Arbeit konnten Pearson et al. erneut belegen, dass Adrenalin bei VF und Asystolie in Bezug auf das Outcome gleichwertig war, wenn gleichzeitig Überdruckbeatmung, Thoraxkompressionen und ggf. Defibrillation erfolgten [118]. Die Autoren betonen in dieser Arbeit den Stellenwert von möglichst frühzeitig begonnenen und suffizienten Thoraxkompressionen. Im klinischen Alltag war die intrakardiale Applikation von Medikamenten während CPR häufig komplikationsträchtig (Spannungspneumothorax, Herzbeutelamponade), weshalb Redding et al. nach einem optimalen Zugangsweg für Medikamente suchten (Endpunkt ROSC) [119]. In dieser Arbeit wurden 80 Hunde in acht Gruppen (A bis H) zu jeweils zehn Tieren eingeteilt. Ein asphyktischer Kreislaufstillstand wurde herbeigeführt und Reanimationsmaßnahmen wurden wie im vorhergehenden Versuch unternommen (s. oben).

Gruppe A erhielt kein Adrenalin, alle anderen Gruppen erhielten 1 mg Adrenalin, wie folgt; Gruppe B: i.m. (Oberschenkel), Gruppe C: i.m. (Zunge), Gruppe D: intravenös (V. femoralis), Gruppe E: intrakardial, Gruppe F–H intratracheal (F: unverdünnt; G: verdünnt auf 10 mL Kochsalzlösung; verdünnt auf 10 mL Wasser).

Die intravenöse Applikation von Adrenalin (ROSC in 10/10) führte zu gleichwertigen Ergebnissen, wie die intrakardiale (9/10) oder die intratracheale Anwendung verdünnt mit Wasser (10/10). In der Vergleichsgruppe ohne Medikament konnte ein ROSC nur in 2/10 Fällen erreicht werden. Auf Basis dieser Versuche etablierte sich in der Folgezeit die intravenöse (und zwischenzeitlich auch die intratracheale) Anwendung von Adrenalin bei der CPR, die bis heute in den aktuellen Reanimationsleitlinien (2015) Bestand hat (derzeit [AHA-Klasse IIb, LOE B–R] bei Erwachsenen, [AHA-Klasse IIa, LOE C–LD] bei Kindern). Die intratracheale Anwendung wur-

de aber mittlerweile zugunsten der intraossären Gabe fast vollständig verlassen.

Adrenalin: Wirkung und Besonderheiten

Die zentrale pharmakologische und pathophysiologische Überlegung, die der Anwendung von Adrenalin bei der CPR zugrunde liegt, ist eine arterielle und arterioläre Vasokonstriktion, die Adrenalin als Sympathomimetikum über α -Rezeptoren auslöst. Dieser Effekt ist dosisabhängig. Durch eine Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes steigt der Blutdruck an. Auch im Herz-Kreislauf-Stillstand wird der Blutdruck während der Thoraxkompressionen (vor allem „diastolisch“ in der Relaxationsphase) durch Adrenalin nachweislich erhöht. In der Folge steigen

- der myokardiale und zerebrale Perfusionsdruck (→ verbesserte Herz- und Hirndurchblutung, ausreichende Herzdurchblutung ist eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Reanimation [120], ausreichende Hirndurchblutung ist eine Voraussetzung für ein gutes neurologisches Ergebnis) sowie

- die Frequenz und Amplitude des Kammerflimmerns (→ Chance auf erfolgreiche Defibrillation erhöht).

In tierexperimentellen Untersuchungen und wenigen Studien am Menschen konnte Adrenalin

- die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Defibrillation und des Wiedereinsetzens eines Spontankreislaufs (ROSC) erhöhen und
- zu verbesserten Kurzzeitüberlebensraten führen (Krankenhouseinlieferung), wobei trotz relativ hoher Patientenzahlen bisher weder ein besseres Langzeitüberleben noch eine verbesserte Lebensqualität durch Adrenalin gezeigt werden konnten [121, 122].

Durch Adrenalin können also – eindeutig erwiesen – Messgrößen verbessert werden, die nach gesicherter Erkenntnis einen positiven Einfluss auf das primäre Reanimationsergebnis haben können. Es erscheint zunächst logisch: Wenn 1. A (Adrenalin) nachgewiesenermaßen zu B (bessere Durchblutung usw.) führt und 2. bei Vorliegen von B (bessere Durchblutung usw.) häufiger C (Chance auf Überleben) beobachtet wird, dann müsste doch A auch häufiger zu C führen. Dennoch legen viele aktuelle Studienergebnisse nahe, dass A nicht häufiger zu C führt (siehe unten). Eine plausible Erklärung dafür ist, dass A nicht nur zu B führt, sondern auch zu Nebenwirkungen (N), die die Chance einer erfolgreichen Reanimation – trotz initial höherer ROSC-Raten – später wieder zunichte machen oder sogar verschlechtern können.

Als Begründung für die Adrenalingabe bei Herz-Kreislauf-Stillstand wurde gelegentlich auch ins Feld geführt, dass die β_1 -sympathomimetische Wirkung des Adrenalins die Reizbildung anregen und somit ein asystoles Herz wieder zum Schlagen bringen könnte. Hierfür gibt es nach unserer Kenntnis keine wissenschaftlichen Belege. Im Gegenteil: Adrenalin kann die Schwere eines ischämischen Myokardschadens und die prognoserelevante myokardiale Dysfunktion nach erfolgreicher Reanimation noch verstärken. Bei koronarer Herzkrankheit ergibt sich eine Besonderheit: Durch den erhöhten Sauerstoffbedarf eines durch Adrenalin stimulierten Myokards kommt es zu einer Koronararteriendilatation, die allerdings nicht mit einer gleichzeitigen Zunahme des koronaren Blutflusses einhergehen muss. Im poststenotischen Stromgebiet kann es sogar zu einem Abfall des koronaren Perfusionsdruckes und somit zu einer Ischämie kommen.

Im Einzelnen bewirkt Adrenalin auch

- eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation,
- eine Steigerung des kardialen Sauerstoffverbrauchs,
- eine Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung infolge einer Zunahme des pulmonalen arteriovenösen Shunts,
- eine Proarrhythmogenität bis hin zum erneuten Kammerflimmern (v. a. unmittelbar nach ROSC).

Hierfür wurden vor allem die β_1 -sympathomimetischen Wirkungen des Adrenalins verantwortlich gemacht [123]. Dennoch hat der nicht β -mimetische Vasokonstriktor Vasopressin (ADH) im Vergleich zu Adrenalin – trotz zunächst vielversprechender tierexperimenteller Daten und Fallserien – in umfangreichen Untersuchungen am Menschen keine generelle Verbesserung des Überlebens nach HKS zeigen können. Vasopressin ist daher bei der CPR weder als Monosubstanz noch in Kombination mit standardmäßig verabreichtem Adrenalin vorteilhaft und wird derzeit nicht (mehr) empfohlen (2015 wurde es wegen fehlender Vorteile [alleine oder zusätzlich zu Adrenalin] gegenüber Adrenalin auch aus dem ACLS-Algorithmus der AHA-Leitlinien entfernt [AHA Klasse II b, LOE B-R]).

Die Kombination von Adrenalin, Vasopressin und Methylprednisolon während der Reanimation und Hydrokortison in der Postarrestphase (bei „Low-output“-Situation) ließen bei Mentzelopoulos et al. signifikant positive Ergebnisse („survival to discharge“) beim innerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand („In-Hospital-Cardiac-Arrest“; IHCA) im Vergleich zu Adrenalin alleine oder Placebo beobachten [124, 125]. Bei OHCA („Out-of-Hospital-Cardiac-Arrest“) konnten solche Ergebnisse in einer RCT nicht bestätigt werden [126]. In einer Beobachtungsstudie gab es hingegen verbesserte Ergebnisse bei OHCA für Hydrokortison und ROSC [127]. Für

adjuvante Steroide zusätzlich zu Adrenalin während der CPR besteht keine ausreichende Evidenz. Steroide können derzeit bei OHCA/IHCA nicht generell empfohlen werden [AHA 2015, Klasse II b, LOE C-LD], dennoch kann eine solche Strategie lt. AHA 2015 bei IHCA erwogen werden (bei OHCA spricht die AHA von ungewissem Nutzen).

Obwohl Adrenalin die Chance auf die Wiederherstellung eines Spontankreislaufs verbessert (positive Effekte während CPR), wird der Langzeiterfolg durch Adrenalin eher negativ beeinflusst (vermutlich schädliche Effekte, die sich teilweise erst nach ROSC auswirken).

Adrenalin: aktuelle klinische Studien

Die geschätzten Mortalitätsraten bei OHCA sind aktuellen Untersuchungen zufolge mit bis zu 96 % gleichbleibend hoch [128, 129]. Trotz extensiver Forschung gibt es in aktuell vorliegenden klinischen Studien nur selten Belege für einen positiven Nutzen von Adrenalin oder anderer Vasopressoren im Hinblick auf ein verbessertes (Langzeit-) Überleben [130–132].

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adrenalingabe und ROSC konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden [133, 134]. Bei Nakahara et al. war Adrenalin mit einer verbesserten Überlebensrate in einer Subpopulation mit nicht-schockbaren Herzrhythmen assoziiert [135]. Andere Autoren fanden keine Unterschiede bei Überleben mit oder ohne Adrenalin [133, 136–138]. Mehrere Autoren beobachteten sogar deutlich schlechtere Ergebnisse mit Adrenalin [130–132], teilweise mit Hinweisen auf schwere Hirnschädigungen [122, 139, 140]. Negative Auswirkungen von Adrenalin auf die Postreanimationsphase sind in Studien belegt [141–143]. Die AHA empfiehlt 2015 Adrenalin in Standarddosierung (1 mg alle 3–5 min) bei Herz-Kreislauf-Stillstand [Klasse II b, LOE B-R], bei nicht-schockbaren Herzrhythmen so früh wie möglich [AHA Klasse II b, LOE C-LD]. Vasopressin bietet auch in Kombination mit Adrenalin keine Vorteile beim HKS [AHA Klasse II b, LOE B-R]. Die AHA sieht 2015 auch für die Kinderreanimation Adrenalin als begründetes Therapeutikum an [AHA Klasse II a, LOE C-LD], wenn auch an gleicher Stelle betont wird, dass Adrenalin oder die Kombination mit anderen Vasopressoren in pädiatrischen Studien keine Effektivität hatte.

In einer retrospektiven Kohortenstudie evaluierten Nakahara et al. [135] das Outcome von Patienten nach Adrenalingabe bei OHCA. Als Endpunkte wurden die Überlebensrate und das neurologische Outcome (Cerebral Performance Catego-

ry, CPC) nach einem Monat bzw. bei Entlassung definiert. Als gutes neurologisches Outcome wurde eine CPC von 1–2 (keine oder leichte neurologische Beeinträchtigung) definiert. Das Studienkollektiv bestand aus Patienten mit beobachtetem HKS aus innerer Ursache (Altersspektrum 15–94 Jahre). Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten mit nicht beobachtetem HKS, HKS nach Eintreffen des Rettungsdienstes, Trauma, Ertrinken, Vergiftung oder Adrenalingabe nach ROSC. In einem Propensity-Score-Matching (PSM) wurden 1.990 Patientenpaare mit VF/VT mit oder ohne Adrenalinbehandlung und ebenso 9.058 Patientenpaare mit non-VF/VT untersucht. Die präklinische Applikation von Adrenalin war bei Patienten mit VF/VT mit einer höheren Gesamtüberlebensrate gegenüber der Kontrollgruppe (kein Adrenalin) assoziiert (17 % vs. 13,4 %; OR 1,34; CI 1,12–1,6), nicht aber mit einem guten neurologischen Outcome (CPC > 2; 6,6 % vs. 6,6 %; OR 1,01; CI 0,78–1,30). Mit Adrenalin behandelte Patienten mit non-VF/VT (z. B. Asystolie) profitierten sowohl in Hinblick auf das Überleben (4,0 % vs. 2,4 %; OR 1,72; CI 1,45–2,04) als auch hinsichtlich eines intakten neurologischen Outcomes (0,7 % vs. 0,4 %; OR 1,57; CI 1,04–2,37), wenngleich eine absolute „Verbesserung“ des neurologischen Outcomes um 0,3 % die schlechte Gesamtprognose dieser Patienten reflektiert. Eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse sollte berücksichtigen, dass das Studienkollektiv einer Registerauswertung (der Jahre 2007–2010) entstammt und institutionsabhängige Postreanimationsregime (z. B. erfolgte Hypothermiebehandlung, differenzierte Katecholamintherapie etc.) ebenso wenig evaluiert wurden, wie der weitere klinische Verlauf oder Komorbiditäten (vorbestehende oder aktuelle). Methodisch stellt sich die Frage, wie das verwendete Caliper-Matching (PSM) optimiert worden ist. Die verwendete Datenbank bildete fernerhin keine Entscheidungswege für oder gegen eine bestimmte Therapie ab. Andere Kofaktoren (z. B. umweltbedingte Faktoren, Entfernung zum nächsten Krankenhaus, Transportwege etc.) oder Qualifikation des Rettungsdienstpersonals wurden nicht berücksichtigt.

Woodhouse et al. fanden beim Vergleich von „High-dose“-Adrenalin (10 mg i.v.) mit Placebo und einer „Gruppe“, die aufgrund nicht-Randomisierung eine Standard-Dosierung (1 mg i.v.) erhielten keinen signifikanten Unterschied für das Überleben von Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand (VF/pVT/Asystolie)[136]. Weder für ROSC („immediate survival“, IS) noch für die Krankenhausentlassung („hospital discharge“, HD) konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden: 1 mg Adrenalin (IS 14 [9,7 %], HD 3 [2 %]), 10 mg Adrenalin (IS 9 [9,6 %], HD 0), Placebo (IS 7 [7 %], HD 0).

In einer prospektiven Studie untersuchten Ong et al. 1.296 Patienten mit HKS aus innerer Ursache [137]. In dem Paramedic-gestützten Rettungsdienstsystem war bis zum Beginn der Studie die intravenöse Anwendung von Medikamenten (oder der Atemwegssicherung durch Intubation) unüblich. Für die Datenanalyse wurde angenommen, dass sich durch intravenöse Injektion von Adrenalin eine Verbesserung des primären Outcomes von 1–5 % („survival to discharge“) einstellt. Es erfolgte eine einjährige Analyse vor („pre-epinephrine“, $n = 615$), und eine weitere einjährige Beobachtung nach der Einführung von Adrenalin i.v. („epinephrine“, $n = 681$) bei OHCA. In der „Epinephrine“-Gruppe erhielten 303/681 Patienten einmalig 1 mg Adrenalin i.v. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in ROSC (pre-epinephrine 17,9% vs. epinephrine 15,7%; OR 0,9; CI 0,6–1,2), Überleben bis Krankenhausaufnahme (pre-epinephrine 7,5% vs. epinephrine 7,5%; OR 1,0; CI 0,7–1,5) oder Überleben bis Krankenhauserlassung (pre-epinephrine 1,0% vs. epinephrine 1,6%; OR 1,7; CI 0,6–4,5). (Anmerkung des Autors: Die Studie enthält diverse diskussionswürdige methodische Unschärfen.)

Jacobs et al. berichten in einer erstmaligen randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie über Adrenalin bei OHCA [133]. Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand erhielten randomisiert 1 mg Adrenalin i.v. alle drei Minuten (gemäß ERC 2005) ($n = 272$), die Kontrollgruppe erhielt 1 mL Kochsalzlösung ($n = 262$). Primärer Endpunkt war das Überleben bis zur Krankenhauserlassung, Sekundärendpunkte ein präklinisches ROSC (> 30 sec) und das neurologische Outcome bei Entlassung (CPC). ROSC konnte insgesamt selten erreicht werden, trat allerdings in der Adrenalingruppe 3,4-fach häufiger auf als in der Plazebogruppe (23,5% vs. 8,4%; OR 3,4; CI 2,0–5,6; $p < 0,001$). Obwohl doppelt so viele Patienten aus der Adrenalingruppe bis zur Krankenhauserlassung überlebten, war der Effekt statistisch nicht signifikant (4,0% vs. 1,9%; OR 2,2; CI 0,7–6,3). Die Untersuchung erreichte nicht die geplante Fallzahl, da 4 von 5 Studienzentren trotz positivem Ethikvotum Bedenken hatten und nicht an der Studie teilnahmen. Somit bleibt unklar, ob sich diese „noch“ nicht signifikanten Zwischenergebnisse bei korrekter Fallzahl eher manifestiert oder nivelliert hätten. Die Ergebnisse sind damit nur eingeschränkt verwertbar.

Machida et al. [138] konnten solche Ergebnisse nicht bestätigen. Die Autoren untersuchten retrospektiv Patienten mit OHCA, die präklinisch Adrenalin erhielten (AD; $n = 49$) gegen eine Kontrollgruppe, die kein Adrenalin erhalten hatte (non-AD; $n = 443$). Ein ursachenabhängiger Effekt (HKS aus innerer [$n = 333$] oder äußerer Ursache [$n = 159$]) konnte

in beiden Gruppen (AD; non-AD) nicht beobachtet werden. In allen Outcome-relevanten Parametern konnten keine signifikanten Unterschiede in den AD- vs. non-AD-Gruppen beobachtet werden; ROSC (43% vs. 46%; OR 0,88; CI 0,48–1,59); Überleben bis Krankenhausaufnahme (37% vs. 35%; OR 1,08; CI 0,56–1,99); Überleben bis Krankenhauserlassung (16% vs. 14%; OR 1,16; CI 0,52–2,58); gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) (25% vs. 44%; OR 0,43; CI 0,08–2,29). Eine Subgruppe von Patienten mit schockbarem Rhythmus (VF/VT) zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Autoren schlussfolgerten, dass Adrenalin bei OHCA nicht zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes führt.

Hayashi et al. untersuchten die zeitabhängige Applikation (innerhalb der ersten 10 Minuten) von Adrenalin i.v. direkt nach beobachtetem HKS aus innerer Ursache (567 VF/VT ($n = 506$ schockresistent); 2.655 PEA/Asystolie) [134]. Insgesamt erhielten 1.013 (32%) aller Fälle Adrenalin, davon in lediglich 2,5% (25/1.013) aller Fälle innerhalb von 10 Minuten. Die Maximaldosis betrug 3 mg Adrenalin i.v. Die Autoren fanden in der Adrenalingruppe signifikante Ergebnisse für präklinisches ROSC gegenüber non-Adrenalin (29,3% vs. 13,4%, $p < 0,001$), jedoch war das neurologische Outcome nach einem Monat schlechter in der Adrenalingruppe im Vergleich zu non-Adrenalin (4,1% vs. 6,1%; $p = 0,028$). In der Subgruppe mit VF und Adrenalin innerhalb von 10 Minuten konnte ein höheres Monatsüberleben mit gutem neurologischen Outcome versus non-Adrenalin erreicht werden (66,7 [6/9] vs. 24,9% [75/301]; OR 6,34; CI 1,49–27,02), nicht aber in Gruppen, die Adrenalin nach 11–20 Minuten ($17,5$ [18/103] vs. 24,9% [75/301]; OR 0,65; CI 0,36–1,20) oder ≥ 21 Minuten (6,5 [6/93] vs. 24,9% [75/301]; OR 0,19; CI 0,08–0,47) erhalten hatten.

In einer aktuellen „Post-hoc“-Analyse untersuchten Olasveengen et al. [140] Daten aus ihrer 2009 veröffentlichten prospektiven Kohortenstudie (RCT) [122], in welcher der Effekt intravenöser Notfallmedikation beim OHCA evaluiert wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit HKS aus innerer Ursache (Mai 2003 – April 2008), die randomisiert entweder ACLS und einen i.v.-Zugang und Medikamente erhielten (IV-Gruppe), oder ACLS und keinen Zugang oder Medikamente (No-IV-Gruppe). Ein i.v.-Zugang wurde unabhängig von der Randomisierung 5 min nach ROSC etabliert, um dann ggf. Medikamente zu applizieren. In der Originalarbeit wurde statistisch korrekt das „Intention-to-treat“-Verfahren angewendet und es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Patienten wurden ihrer Randomisierungsgruppe zugeordnet, auch wenn es evtl. reale

Abweichungen gab. Damit will man einen Bias durch – auch unabsichtliche – Selektion ausschließen. Bei der aktuellen Analyse wurden nun Patienten, die tatsächlich Adrenalin erhalten hatten, der Adrenalingruppe zugeteilt, solche, die keines erhalten hatten, der No-Adrenalin-Gruppe. In der Studie wurden 851 von 946 Patienten randomisiert, 37/433 Patienten aus dem No-IV-Arm erhielten Adrenalin, und 85/418 Patienten aus dem IV-Arm erhielten kein Adrenalin. Es verblieben 367 Patienten in der Adrenalingruppe und 481 Patienten in der No-Adrenalin-Gruppe. Der Anteil an Patienten mit VF/VT zeigte keine signifikanten Unterschiede in beiden Post-hoc-Gruppen (OR 1,1; 95 % CI 0,8–1,5). Allerdings waren in der Adrenalingruppe signifikant mehr Patienten mit initialer Asystolie (OR 0,7; 95 % CI 0,6–1,0) und tendenziell mehr Patienten mit PEA (OR 1,4; 1,0–2,0). Patienten in der Adrenalingruppe wurden häufiger intubiert (OR 3,2; 95 % CI 2,0–5,0) und defibrilliert (OR 1,8; 95 % CI 1,4–2,4), hatten häufiger längere Reanimationsbemühungen (25 vs. 16 min; $p < 0,001$) und erreichten häufiger ein Krankenhaus (OR 2,5; 95 % CI 1,9–3,4) oder eine Intensivstation (OR 1,4; 95 % CI 1,0–1,9). Eine PCI wurde bei Patienten der Adrenalingruppe seltener durchgeführt als in der No-Adrenalin-Gruppe (OR 0,4; CI 0,2–0,7). Patienten aus der Adrenalingruppe mit VF/VT erreichten seltener eine Intensivstation, oder konnten lebend oder mit einem guten neurologischen Outcome (CPS 1–2) entlassen werden. Patienten aus der Adrenalingruppe mit Asystolie oder PEA erreichten eher eine ROSC und die Aufnahme auf einer Intensivstation, wurden aber seltener lebend entlassen. Insgesamt konnten Patienten aus der Adrenalingruppe seltener lebend aus dem Krankenhaus (OR 0,3; CI 0,2–0,6) oder mit gutem Neurostatus (CPC 1–2) entlassen werden (OR 0,3; CI 0,1–0,5), und hatten geringere Ein-Jahres-Überlebensraten (OR 0,5; CI 0,3–0,8). Nach der statistischen Bereinigung von Störfaktoren (Risikoadjustierung, z. B. Alter, Geschlecht, VF, Intubation u. a.) hatten Patienten der Adrenalingruppe eine statistisch 48 % geringere Chance auf Überleben im Vergleich zur No-Adrenalin-Gruppe. Die Autoren selbst diskutieren die Ergebnisse jedoch kritisch. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass das „Intention-to-treat“-Verfahren verlassen wurde, welches sie in der Rückschau als das korrekte Verfahren bezeichnen. Als diesbezüglich beispielhafte Problematik seien die Patienten genannt, die bereits vor einer überhaupt möglichen Medikamentengabe (also z. B. nach kurzer Zeit CPR oder nach den ersten Defibrillationen) bereits einen ROSC hatten. In der Intention-to-treat Analyse wurden diese Patienten zu den jeweiligen Gruppen randomisiert und dürften sich gleichmäßig verteilt haben. In dieser Post-hoc-Analyse wurden diese

Patienten, die wahrscheinlich die besten Outcome-Chancen haben, ausschließlich der No-Adrenalin-Gruppe zugeteilt. Leider lässt sich die Größenordnung dieses Bias aus den Daten nicht bestimmen. Hinweise geben die durchschnittliche Gesamtreanimationsdauer (No-Adrenalin = 16 min, Adrenalin = 25 min) oder auch die Zahl der Patienten, die bei Intensivaufnahme bereits wieder wach waren (No-Adrenalin = 13, Adrenalin = 1). Insofern sind auch diese Ergebnisse nur eingeschränkt aussagefähig.

In einer Beobachtungsstudie aus dem japanischen Reanimationsregister bei erwachsenen Patienten mit OHCA fanden Hagihara et al. einen ROSC vor Krankenhausaufnahme bei 2.786/15.030 Patienten (18,5 %) in der Adrenalingruppe und 23.042/402.158 Patienten (5,7 %) in der No-Adrenalin-Gruppe ($p < 0,001$) [139]. In der Gesamtheit aller Patienten konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang für Adrenalin und ROSC vor Krankenhausaufnahme beobachtet werden (OR 2,36; CI 2,22–2,50; $p < 0,001$). Im Kontrast hierzu stehen in dieser Arbeit deutlich schlechtere Ergebnisse in der Adrenalingruppe bezogen auf Langzeitüberleben und schwere Hirnschädigungen („1-month survival“: OR: 0,46; CI, 0,42–0,51; CPC 1–2: OR 0,31; CI 0,26–0,36 und für die „Overall Performance Category“ (OPC) 1–2: OR 0,32; CI 0,27–0,38; alle $p < 0,001$). Einschränkend sei bemerkt, dass die präklinische Adrenalingabe durch die Paramedics erst im Laufe der Studie eingeführt wurde (2005 beispielsweise nur 190 Patienten mit präklinischer Adrenalingabe). Inwieweit dies die Abläufe vor Ort verändert haben könnte, wurde nicht ausgeführt. Interessant könnte im Zusammenhang mit den Ergebnissen auch sein, dass die Patienten mit ROSC überwiegend keine Hypothermie-Behandlung erhielten.

Zusammenfassend gibt es in aktuellen klinischen Studien (insbesondere Olasveengen et al. und Hagihara et al.) durchaus Hinweise dafür, dass Adrenalin bei OHCA zu schlechten Überlebensraten und schweren Hirnschädigungen führen könnte. Ein tatsächlicher Nutzen von Adrenalin lässt sich gleichzeitig nicht sicher belegen. Mit Spannung werden die Ergebnisse der multizentrischen „PARAMEDIC2“-Studie erwartet, die seit Dezember 2014 von der Universität Warwick, England, geleitet wird [144], Details s. unten.

Adrenalin – Fazit

Aus Studien am Menschen geht hervor:

1. Adrenalin erhöht die Chance auf eine primär erfolgreiche Reanimation (Wiederkehr eines Spontankreislaufs =

ROSC). Dies ist nachgewiesen und war lange Zeit ein wesentlicher, vielleicht sogar ausreichender Grund, Adrenalin bei jeder Reanimation zu geben.

2. Mit Adrenalin scheint es jedoch nicht mehr Langzeitüberlebende zu geben als ohne, möglicherweise sogar weniger und/oder mehr mit Folgeschäden (kardial, neurologisch).
3. In den letzten Jahren wurde außerdem deutlich gezeigt: Adrenalin bei Reanimation hat auch erhebliche unerwünschte Wirkungen, insbes. auf Herz und Gehirn.

Keine der bisherigen Studien war dazu geeignet, zweifelsfrei zu klären, ob Adrenalin bei der Reanimation mehr nützt als schadet.

Adrenalin – Diskussion

Es gibt für die o.g. Beobachtungen mehrere theoretische Erklärungen (ergänzt nach [RB902]):

- a) Mit Adrenalin gelingt es, bei einigen „zusätzlichen“ Patienten wieder einen Kreislauf (ROSC) zu etablieren – dies betrifft aber Patienten, die „zu krank sind, um zu überleben“, daher können diese Patienten nur noch kurze Zeit am Leben erhalten werden. Somit bringt Adrenalin nur einen scheinbaren, weil kurzzeitigen Erfolg. Die anderen Patienten würden auch ohne Adrenalin überleben und haben womöglich durch Adrenalin sogar Nachteile.
- b) Mit Adrenalin gelingt es, bei einigen „zusätzlichen“ Patienten wieder einen Kreislauf (ROSC) zu etablieren. Diese Patienten könnten aber nur überleben, wenn sie eine konsequente Umsetzung der geforderten Postreanimationsbehandlung oder sogar eine weiter entwickelte Postreanimationsbehandlung erhielten (z. B. eCPR).
- c) Adrenalin erhöht einerseits die Überlebenschancen durch häufigeren ROSC, hat aber schädliche Nebeneffekte, die den ersten Erfolg später wieder zunichte machen (z. B. myokardiale Dysfunktion, beeinträchtigte zerebrale Mikrozirkulation). Wenn es gelänge, diese unerwünschten Wirkungen zu „antagonisieren“ (z. B. Betablocker, Natriumnitroprussid – aktuelle Forschung), könnten mit Adrenalin evtl. auch bessere Langzeitergebnisse erreicht werden.
- d) Adrenalin ist bei manchen Patienten überwiegend nützlich und gleichzeitig für andere Patienten überwiegend schädlich. Wenn man genau wüsste, welchen Patienten Adrenalin nützt, könnte man es ausschließlich bei diesen Patienten zielgerichtet anwenden.

Bei der Einführung von Adrenalin in die Reanimationsmedizin wurden keine (wie heute bei Einführung jedes neuen Medikaments oder Therapieverfahrens geforderten) Studien

durchgeführt, bei denen die Langzeit-Wirkung des neuen Medikaments mit der eines bisherigen Standardmedikaments oder mit der eines Scheinmedikaments (Plazebo) verglichen wird. Adrenalin wurde zu einer Zeit in die Reanimationsmedizin eingeführt, als die Anforderungen geringer waren – vielversprechende Experimente und theoretische Plausibilität genügten als Grundlage. Nun wird Adrenalin schon seit Jahrzehnten standardmäßig bei der CPR verwendet, in der Überzeugung, dass es helfe. Bis also das Zweifeln – eine unverzichtbare Basis wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns – begann und so groß wurde, eine etablierte Praxis auf den Prüfstand zu stellen, hat es seine Zeit gebraucht. Und das nicht nur, weil die ersten Zweifler an einem gelebten Standard oft nicht gehört oder ernst genommen werden. Ethisch und juristisch fiel es über lange Zeit tatsächlich schwer, zur überfälligen Klärung dieser Frage eine aussagekräftige, plazebokontrollierte Studie zu generieren. U. a. an diesem Problem scheiterten z. B. Jacobs et al. (Studienzentren zogen ihre Teilnahme zurück, s. o.). Auch wenn viele Anläufe, diese Frage in Studien zu klären, bisher keine eindeutigen Ergebnisse brachten: Die beunruhigenden Studienergebnisse der letzten Jahre haben jedenfalls den Druck kontinuierlich erhöht. Im März 2014 erreichte schließlich Gavin Perkins von der Universität Warwick, England, ein positives Votum des „South Central Oxford C Research Ethics Committee“ für die „PARAMEDIC2“-Studie (RCT); erste Ergebnisse werden frühestens in 2018 zu erwarten sein [144]. Es bleibt zu hoffen, dass dann eine Antwort gegeben werden kann (die im Anschluss aber ggf. noch von einem unabhängigen Forscherteam in einer Kontrolluntersuchung zu bestätigen sein wird). Die rechtliche Dimension einer Nichtanwendung von Adrenalin bei der CPR (z. B. auch in plazebokontrollierten Studien) offenbart das weiterhin bestehende therapeutische Dilemma in der Praxis. Bereits vor über 10 Jahren wurde ein Arzt vor einem deutschen Gericht verurteilt, weil er bei einer Reanimation in den 1990er Jahren u. a. kein Adrenalin angewendet hatte und eine Patientin Folgeschäden zurückbehielt [145]. Adrenalin bei CPR wurde in diesem Verfahren gutachterlich als Stand der medizinischen Wissenschaft angesehen. Obwohl der Zusammenhang zwischen Unterlassung der Adrenalingabe und dem Schaden keineswegs nachzuweisen, sondern bestenfalls als möglich anzusehen war, sieht der Jurist in der Verletzung einer wissenschaftlichen Empfehlung im Rahmen einer Leitlinie einen ausreichenden Grund, diese Kausalität zu unterstellen, wenn der Betroffene keinen guten Grund zur Unterlassung hatte oder nicht das Gegenteil beweisen kann (Beweislastumkehr). Man wird also bei einer Plazebostudie manchen Patienten eine Thera-

pie vorenthalten, von deren Wirksamkeit man überzeugt war und/oder (überwiegend noch) ist.

Daher wird Adrenalin auch heute noch bei CPR nach dem „Großvaterprinzip“ empfohlen, frühestmöglich aber nur bei Asystolie und PEA. Bei Kammerflimmern ist die Chance auf eine rasche Wiederherstellung des Spontankreislaufs bereits durch Basis-CPR und Defibrillation hoch. Daher wäre möglicherweise der Schaden durch Adrenalin nach ROSC größer als der Nutzen durch Adrenalin in der kurzen CPR-Phase. Eine Evidenz gibt es für diese Überlegungen jedoch nicht. Man fürchtet insbesondere, dass das Adrenalin – während der CPR gegeben – unmittelbar nach einer folgenden erfolgreichen Defibrillation schädlich wirken kann: das frisch defibrillierte geschädigte Herz wird durch die noch vorhandene Adrenalinwirkung sehr stark belastet (Auslösung von Tachykardie, Hypertonie, Sauerstoffmangel und letztlich erneut pVT/VF). Dies kann bereits bei Dosierungen von 50–100 µg i. v. nach ROSC beobachtet werden; zur Kreislaufstabilisierung nach

ROSC sollen daher nicht mehr als 50 µg Adrenalin vorsichtig titrierend verabreicht werden [ERC 2015]. Wenn ein ROSC während der CPR vermutet wird (z. B. sprunghafter $p_{ET}CO_2$ -Anstieg in der Kapnografie), soll Adrenalin zunächst bis zur nächsten Rhythmusanalyse nicht appliziert werden [ERC 2015]. Adrenalin wird bei initial bestehender und anhaltender VF/pVT erst nach drei Schocks in aufeinanderfolgenden CPR-Zyklen empfohlen (mit zunehmender CPR-Dauer wird eine gute Durchblutung der bedrohten lebenswichtigen Organe für das Überleben des Patienten wichtiger). Um unerwünschte Wirkungen von Adrenalin zu minimieren, wird die kontinuierliche Gabe von Adrenalin (Spritzenpumpe) während der CPR diskutiert. Dadurch kann eventuell die Gefahr verringert werden, dass ein kürzlich gegebener Adrenalinbolus unmittelbar nach Defibrillation zu Spitzenspiegeln im Blut mit deletären Folgen führt. Bei Kindern kann unmittelbar nach ROSC eine kontinuierliche Adrenalininfusion zur Kreislaufstabilisierung erforderlich sein (sicherer i. v.-/i. o.-Zugang) [ERC 2015].

Antiarrhythmika und Elektrolyte bei der CPR

Von allen Formen des Herz-Kreislauf-Stillstands sprechen VF/pVT am Häufigsten auf eine kausale Behandlung an und zeigen die höchsten Überlebensraten, wenn auch die Krankenhausentlassungsraten insgesamt gering sind [146]. Die Reanimation bei VF/pVT erfordert verschiedene Interventionen, die als sog. „Chain of Survival“ bekannt sind. Externe Defibrillation kann – obwohl in der Termination von VF/VT häufig hoch effektiv – eine rekurrende maligne Herzrhythmusstörung (z. B. erneute VF) manchmal nicht vermeiden. Solche Rhythmusstörungen können dann resistent gegenüber weiteren Schockabgaben werden [147, 148]. Im ACLS werden vom ERC 2015 daher verschiedene Antiarrhythmika bei persistierendem VF/VT empfohlen, deren Effektivität jedoch nicht sicher belegt ist (1. Wahl: Amiodaron; 2. Wahl: Lidocain; Magnesiumsulfat).

Antiarrhythmika erleichtern eine Defibrillation bei bestehendem VF/VT jedoch nicht, hingegen kann die Defibrillationsschwelle erhöht und eine erfolgreiche Defibrillation erschwert werden [147]. Alle Antiarrhythmika besitzen neben ihrer antiarrhythmischen Wirkung eine unterschiedlich ausgeprägte Proarrhythmogenität, wodurch Arrhythmien bis hin zum VF ausgelöst werden können. Dieser proarrhythmogene Effekt wird durch eine elektrische Inhomogenität von Erregungsausbreitung/-bildung begünstigt bei Ischämie (Hypoxie), pH-Veränderungen, Elektrolytverschiebungen (Hypo-

Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) oder Katecholaminen [149, 150].

Für den Einsatz von Amiodaron bei therapieresistentem Kammerflimmern (3 erfolglose Schocks, nach dem damaligen Protokoll mit 3 Schocks in Serie) konnte vor etwa 15 Jahren eine verbesserte Kurzzeitüberlebensrate im Vergleich mit Lidocain und Placebo gezeigt werden (zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme). Abgesehen von fehlenden Langzeitdaten entsprachen die damaligen Studienbedingungen nicht den heutigen Leitlinien, sodass die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die heutige Situation problematisch ist. Amiodaron wird trotzdem auf Basis eines Expertenkonsens weiterhin bei therapieresistentem Kammerflimmern (3 erfolglose Schocks) empfohlen, ersatzweise (aber nicht zusätzlich) auch Lidocain. Die AHA 2015 empfiehlt bei schockrefraktärer VF oder VT Amiodaron und Lidocain mit gleicher Empfehlungsstärke [AHA Class II b, LOE C-LD].

Zur Diskussion „Amiodaron versus Lidocain“ während der Reanimation bei Kindern s. „Reanimation exakt“ (2. Auflage, Naseweis-Verlag, 2016), S. 108 ff.

Amiodaron: Wirkung und Besonderheiten

Amiodaron ist ein membranstabilisierender Multiionenkanal-

blocker, der neben einer Blockade spannungsabhängiger Kaliumkanäle („delayed rectifier“) auch Na^+ - und Ca^{++} -Kanäle inhibiert und β -blockierende Eigenschaften besitzt. Es ist somit kein klassisches „Klasse-III-Antiarrhythmikum“ nach Vaughan Williams. Durch Amiodaron werden die Aktionspotenzialdauer und die Refraktärzeit in Vorhöfen und Herzkammern verlängert. Es verzögert ferner die AV-Überleitung (und ähnlich auch die Leitung in akzessorischen Bahnen). Die negative Inotropie ist eher gering ausgeprägt, sodass Amiodaron auch bei geringer Ejektionsfraktion vorteilhaft sein kann. Über eine nicht-kompetitive Ca^{++} -Blockade kann eine Vasodilatation auftreten. Eine Hypotonie bei Injektion (falls Kreislauf vorhanden) ist abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit und mehr auf das Lösungsmittel (Histaminliberation) als auf die Wirksubstanz zurückzuführen (in den USA wurde mittlerweile eine nebenwirkungsärmere Präparation auf Wasserbasis zugelassen). Das Risiko der Proarrhythmie ist bei Amiodaron – im Vergleich mit anderen Antiarrhythmika – relativ gering. Bei paravasaler Injektion sind schwere Nekrosen möglich, bei Injektion in kleinere Venen Thrombophlebitiden. Zur Verabreichung von Amiodaron ist eine Verdünnung auf 20 mL mit 5 %-iger Glukoselösung vorgesehen. Schwere Nebenwirkungen, die vor allem bei der Langzeitgabe auftreten (z. B. Schäden an Lunge, Leber, Nerven, Cornea, Hyperthyreose), sind bei der Akuttherapie (Herz-Kreislauf-Stillstand und Periarrest-Arrhythmien) zu vernachlässigen.

Lidocain: Wirkung und Besonderheiten

Lidocain ist ein „Klasse-Ib-Antiarrhythmikum“ nach Vaughan Williams und hemmt den schnellen Na^+ -Einstrom an spannungsabhängigen Na^+ -Kanälen; es bewirkt aber nur eine allenfalls geringe Leitungsverzögerung (rasche Reaktivierung der Na^+ -Kanäle; QRS-Dauer bei regulären Herzschlägen kaum verlängert) und führt eher zu einer Verkürzung des Aktionspotenzials (QT-Zeit verkürzt). Es hat einen „Frequenzfiltereffekt“ (mit zunehmender Frequenz wird die Natriumkanalblockade stärker, sodass „normale/normofrequente Herzaktionen“ weniger beeinflusst werden als tachykarde Herzaktionen und Extrasystolen). Lidocain wirkt bevorzugt auf den Ventrikel (His-/Purkinje-System) und wurde bei ischämie-induzierten Arrhythmien und vorbestehenden Leitungsstörungen oder Herzinsuffizienz als vorteilhaft beschrieben. In therapeutischer Dosierung ist Lidocain nur gering kardiodepressiv (gering negativ inotrop, gering negativ chronotrop, gering proarrhythmogen). Dennoch sollte Lidocain nur mit Bedacht (2. Wahl) und unter Vorsicht eingesetzt

werden, keinesfalls prophylaktisch. Neben den kardialen Nebenwirkungen können ZNS-Störungen bis hin zum Krampfanfall bei Überdosierung auftreten.

Antiarrhythmika: aktuelle Studien

Bei Dorian et al. führte Amiodaron gegenüber Lidocain oder Plazebo nach OHCA zu höheren Krankenhausaufnahmeraten, nicht jedoch zu einem verbesserten Langzeitüberleben [151]. In manchen Studien führte Lidocain zu einer erhöhten Rate an ROSC, nicht aber zu höheren Krankenhausentlassungsraten [152, 153]. Bei Kindern mit VF/VT konnte Lidocain Vorteile bieten; in einer Studie war Lidocain mit höheren ROSC-Raten (OR 2,02; CI 1,36–3,0) und höherem 24-Stunden-Überleben (OR 1,66; CI 1,11–2,49) assoziiert, nicht aber mit besseren Krankenhausentlassungsraten. Amiodaron hingegen war nicht mit besseren Raten für ROSC, 24-Stunden-Überleben oder Krankenhausentlassungsraten assoziiert [154].

In einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse untersuchten Huang et al. Studien, die nach den folgenden Kriterien identifiziert worden waren: RCT oder pro- oder retrospektive Kohortenstudien, Alter > 18 Jahre, OHCA/IHCA unabhängig vom Herzrhythmus, Antiarrhythmika wurden während ALS/ACLS verabreicht [154]. 14 von primär identifizierten 1.583 Studien konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Die Autoren fanden keine signifikante Verbesserung der Krankenhausentlassungsraten für Amiodaron (Risk Ratio [RR] = 0,82, CI = 0,54–1,24), Lidocain (RR = 2,26, CI = 0,93 to 5,52), Magnesium (RR = 1,07, CI = 0,62–1,86) oder Nifekalant im Vergleich zu Plazebo. Lidocain war im Vergleich zu Amiodaron oder Magnesium mit einem höheren Überleben bis zur Krankenhausaufnahme assoziiert, ein positiver Langzeit-Effekt konnte jedoch nicht beobachtet werden. In einem direkten Vergleich von Amiodaron und Lidocain konnten keine signifikanten Unterschiede in Überleben bis Krankenhausaufnahme oder –entlassung gefunden werden ($p = 0,28$). Wenngleich andere Autoren einen Vorteil für den Kaliumkanalblocker Nifekalant beobachten konnten [z. B. 155], war in dieser Studie Nifekalant dem Amiodaron in allen 4 evaluierten Observationsstudien unterlegen.

Mit Spannung wurden die Ergebnisse der multizentrischen, prospektiven, randomisierten und plazebokontrollierten Doppelblindstudie von Kudenchuk et al. (ROC-ALPS) erwartet [156 a], die nun druckfrisch vorliegen [156 b]: In dieser Studie wurde der Einsatz von Amiodaron und Lidocain gegenüber Plazebo beim außerklinischen Herz-Kreislauf-Still-

stand (= OHCA) untersucht. An dieser Studie nahmen 55 Paramedic-basierte „Emergency-Medical-Services“ (EMS) in Nordamerika teil.

Primärer Endpunkt dieser Studie war das Überleben bis zur Krankenhausentlassung, Sekundärendpunkt das neurologische Outcome bei Entlassung („Modifizierte Rankin-Skala“, MRS). Als gutes neurologisches Outcome wurde eine MRS von ≤ 3 (keine oder leichte neurologische Beeinträchtigung) definiert. Im Studienzeitraum (Mai 2012–Oktober 2014) wurden 3.026 erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit nichttraumatischem OHCA und schockrefraktärer VF/VT (anhaltende oder wiederkehrende VF/VT und ≥ 1 Schock) untersucht, die randomisiert Amiodaron, Lidocain oder Plazebo i.v. oder i.o. erhalten hatten. Ausgeschlossen wurden u. a. jene Patienten, die bei Eintreffen des EMS bereits Amiodaron oder Lidocain erhalten hatten oder eine bekannte Allergie gegen eine der verwendeten Substanzen aufwiesen. Die untersuchten Substanzen wurden in identisch aussehenden, versiegelten Boxen präsentiert und enthielten jeweils 3 x 3 mL einer farblosen Flüssigkeit (a. Amiodaron 3 x 150 mg; b. Lidocain 3 x 60 mg; c. NaCl 0,9% 3 x 3 mL). Diese wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 an die EMS-Anwender ausgeteilt (permutierte Block-Randomisierung). Alle (übrigen) präklinischen Maßnahmen fanden in Übereinstimmung mit den AHA-Guidelines 2010 statt und die Studienmedikation war jeweils bei Erreichen eines Zielkrankenhauses abgeschlossen. Im Zielkrankenhaus wurde eine Postreanimationsbehandlung angeschlossen, die – wenn notwendig – eine offene Behandlung mit Amiodaron oder Lidocain („open-label“) beinhaltete.

In der „per-protocol“-Population erhielten Patienten mit OHCA Amiodaron (n = 974), Lidocain (n = 993) oder Plazebo (n=1.059). Bis zur Krankenhausentlassung überlebten

- in der Amiodarongruppe: 237 Patienten (24,4%),
- in der Lidocaingruppe: 233 Patienten (23,7%) und
- in der Plazebogruppe: 222 Patienten (21,0%).

Der Unterschied in den Überlebensraten betrug für Amiodaron vs. Plazebo 3,2 Prozentpunkte (95% confidence interval [CI], -0,4 bis 7,0; $p=0,08$), für Lidocain vs. Plazebo 2,6 Prozentpunkte (95% CI, -1,0 bis 6,3; $p = 0,16$) und für Amiodaron vs. Lidocain 0,7 Prozentpunkte (95% CI, -3,2 bis 4,7; $p = 0,70$). Ein gutes neurologisches Outcome (MRS ≤ 3) bei Krankenhausentlassung konnte

- in der Amiodarongruppe: 182 Patienten (18,8%),
- in der Lidocaingruppe: 172 (17,5%) und
- in der Plazebogruppe: 175 (16,6%) ähnlich häufig beobachtet werden.

Wenn man aber nur die Patienten mit beobachtetem OHCA (n = 1.934) betrachtete, zeigte sich auf den ersten Blick ein

Vorteil der frühen Gabe von Antiarrhythmika ($p = 0,05$ – cave!! s.u.); die Überlebensraten waren dabei ca. 5% höher mit Amiodaron (27,7%) oder Lidocain (27,8%) gegenüber Plazebo (22,7%).

Patienten, bei denen ein kardiales „Pacing“ vorübergehend nötig wurde, hatten tendenziell eher Amiodaron (4,9%) erhalten, dies konnte bei Lidocain (3,2%) und Plazebo (2,7%) etwas seltener beobachtet werden.

Für Patienten mit OHCA bei initial schockrefraktärer VF/VT konnte in der vorliegenden Studie also (wie in allen vorangegangenen Studien auch) weder für Amiodaron noch für Lidocain bei refraktärer/rekurrierender VF/VT ein genereller Überlebensvorteil oder ein besseres neurologisches Outcome bei Krankenhausentlassung im Vergleich zu Plazebo beobachtet werden. Angesichts dieses Ergebnisses sollen methodische Probleme der Studie (z.B. Dosierung der Antiarrhythmika) hier nicht weiter diskutiert werden.

Der Erstautor der Studie, Peter Kudenchuk, soll in einer Pressekonzferenz etwa folgendes Fazit aus seiner Studie gezogen haben [RB904]: „Es besteht die Möglichkeit, dass bei Betrachtung aller Patienten der beiden Gruppen (beobachteter und unbeobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand) ein Vorteil der Antiarrhythmika für die Pat. mit beobachtetem Stillstand durch den fehlenden Vorteil für die Pat. mit unbeobachtetem Stillstand überlagert war.“ Und er rechnet hoch, dass man allein durch diesen Vorteil der Antiarrhythmika immerhin allein in den USA 1800 Leben pro Jahr retten könnte [RB904]. Dies mag so sein und es wäre den betreffenden Patienten auch zu wünschen, aber die Studie gibt diese Aussage nüchtern wissenschaftlich betrachtet einfach nicht her, da die Subgruppenanalyse (beobachteter vs. unbeobachteter Stillstand) posthoc erfolgte und somit eine statistische Aussage zu den Überlebensraten in der Untergruppe „beobachteter Stillstand“ nicht zulässig ist! Wenn man diesen Unterschied aber statistisch „beweisen“ wollte, müsste man hierzu eine eigene Studie konzipieren. Leider wurde der beobachtete scheinbare Benefit für Antiarrhythmika in der Subgruppenanalyse in einigen veröffentlichten Interpretationen dieser Studie fälschlicherweise als „signifikant“ bezeichnet, da für die Subgruppenanalyse entsprechend niedrige p-Werte errechnet werden konnten.

Zusammenfassung: Nach unserer Recherche konnte bislang keine Studie (trotz nachgewiesenermaßen gesteigerter Kurzzeitüberlebensraten – vgl. Diskussion bei Adrenalin) einen generellen Langzeitüberlebensvorteil oder eine Verbesserung des neurologischen Outcomes bei Gabe eines Antiarrhythmikums während Reanimation zeigen. Statistisch korrekt bedeutet dies nicht, dass ein eventueller Vorteil wi-

derlegt ist bzw. nicht existiert. Dennoch bleibt der routinemäßige Einsatz von Antiarrhythmika bei Reanimation somit auch nach neuesten Daten zumindest weiter fragwürdig und basiert – nüchtern betrachtet – nur auf theoretischen Überlegungen und optimistischem Wunschdenken (z. B. dass Pat. mit beobachtetem Stillstand profitieren mögen). Ob der seit Jahren betriebene finanzielle und logistische Aufwand für die routinemäßige Antiarrhythmikatherapie bei Reanimationen sinnvoll ist, ist jedenfalls nach wie vor ungewiss.

Magnesium und Kalzium

Hypomagnesiämie geht häufig mit einer Hypokaliämie einher und prädisponiert für Rhythmusstörungen bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand. Bei Hypomagnesiämie, Torsades-de-pointes-Tachykardie und Digitalistoxizität empfiehlt der

ERC Magnesiumsulfat 2 g (8 mmol [4 mL] einer 50%-igen Lösung), dies kann nach 10–15 min ggf. wiederholt werden. Die routinemäßige Verabreichung von Magnesiumsulfat ist bei der CPR ohne gesicherten Nutzen und wird nicht empfohlen [AHA Klasse III: No Benefit, LOE B-R].

Die Datenlage für eine Kalziumsubstitution ist aktuell uneinheitlich. Die routinemäßige Verabreichung von Kalzium bei IHCA und OHCA ist ebenfalls ohne gesicherten Nutzen und wird nicht empfohlen [AHA Klasse III, LOE B]. Der ERC empfiehlt eine Kalziumgabe in speziellen Situationen, z. B. bei PEA mit zugrunde liegender Hypokalzämie, Hyperkaliämie oder Intoxikation mit Kalziumantagonisten. In diesen Fällen können 10 mL Kalziumchlorid 10% (6,8 mmol Ca^{++}) erwogen werden. Bei Hyperkaliämie mit toxischen EKG-Veränderungen werden zur Kardioprotektion (5–) 10 mL Kalziumchlorid oder (15–) 30 mL Kalziumgluconat empfohlen (jeweils sehr langsam i. v.).

Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3 , „Bikarbonat“)

Umfangreiche experimentelle Arbeiten aus der Frühzeit der Reanimationsforschung ergaben, dass bei Azidose, die sich bei Herz-Kreislauf-Stillstand obligat entwickelt, die Vasopressoraktivität von Katecholaminen beeinträchtigt ist, was durch eine starke Verminderung der Sensitivität der adrenergen Rezeptoren erklärt wurde [RB903]. Dies lieferte die Begründung zum einen für die relativ hohe Standarddosierung (1 mg, früher zeitweise noch höher empfohlen) von Adrenalin bei Herz-Kreislauf-Stillstand (im Vergleich zur Anwendung bei Patienten mit vorhandenem Kreislauf) und zum anderen für eine großzügige Pufferung, z. B. mit Natriumhydrogencarbonat. Als Argument für die Pufferung wurde früher auch ins Feld geführt, dass mit zunehmender Azidose die Fibrillationsschwelle abnehme und konsekutiv auch die Defibrillationswahrscheinlichkeit.

Diese früher verbreitete blinde Pufferung einer vermuteten Azidose während der Reanimation ist heute obsolet. Verschiedene Studien haben dem Bikarbonat in der Vergangenheit eine Prognoseverschlechterung unterstellt [157, 158]. Der Säure-Basen-Haushalt ist eine wesentliche Determinante für das Outcome nach Herz-Kreislauf-Stillstand. Weil et al. beobachteten in den ersten 10 Minuten nach Initiation einer Reanimation und eine Stunde nach Wiederherstellung des Kreislaufs höhere Mortalitätsraten, wenn der pH > 7,55 betrug [159].

CO_2 und Laktat sind die Determinanten des extra- und in-

trazellulären pH während der CPR. Extrazelluläres Bikarbonat (z. B. NaHCO_3) erhöht im Herz-Kreislauf-Stillstand den intrazellulären pH erst mit einiger Verzögerung. Das Entstehen einer Laktazidose ist von der Schwere und Dauer der Gewebehypoxie abhängig. In der No-Flow-Phase sind die meisten Säuren gewebegebunden und im Blut nicht unbedingt nachweisbar. Nach Beginn der CPR oder im ROSC erscheinen saure Stoffwechselmetaboliten messbar im Blut. Das Ausmaß einer metabolischen Azidose und der aktuelle therapeutische Pufferbedarf kann daher präklinisch nur schwer eingeschätzt werden. In Ermangelung kontrollierter Studien sehen die aktuellen Leitlinien eine routinemäßige Anwendung von Bikarbonat nicht vor [AHA Klasse III, LOE B – not reviewed].

In den Leitlinien des ERC wird erläutert, dass Bikarbonat eine extrazelluläre Alkalose provoziert, eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve bedingt (Sauerstoffabgabe ans Gewebe vermindert), Hyperosmolarität und Hypernatriämie verursacht oder zu einer vermehrten Bildung von CO_2 führt, welches frei in Zellen (z. B. Myokard, Nervengewebe) diffundiert und die – im Alltag nicht messbare – intrazelluläre Azidose verschlechtert. Hirn- und Herzzellen können weiter geschädigt werden, die Inotropie ischämischen Myokards nimmt weiter ab. Verschiedene Autoren konnten hingegen belegen, dass Bikarbonat den koronaren Perfusionsdruck nur dann vermindert, wenn der Puffer vor einem Vasokonstriktor

verabreicht und gleichzeitig sehr hohe Dosen an Bikarbonat verwendet wurden [160–162]. Sun et al. konnten diesen Effekt für Bikarbonat und Tris-Puffer (Trometamol) gleichermaßen beobachten [160]. In einer früheren Arbeit zeigten sich bei Sun et al. Vorteile für Trometamol (CO_2 -„konsumierender“ Puffer) gegenüber Bikarbonat (CO_2 -„generierender“ Puffer) hinsichtlich einer Verringerung der myokardialen Dysfunktion in der Postreanimationsphase [161].

Für den Effekt einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit einer verminderten Sauerstoffabgabe an Gewebe gibt es in Studien nur wenige Belege [z. B. 163]. Verschiedene Studien zum Herz-Kreislauf-Stillstand zeigten indes im Modell höhere Raten von Sauerstoffaufnahme und -abgabe in Geweben, wenn zuvor Pufferlösungen (z. B. NaHCO_3) verabreicht worden waren [164].

Eine Hypernatriämie bzw. Hyperosmolalität ist mit der jeweils applizierten Gesamtmenge an NaHCO_3 assoziiert [165]. Tris-Puffer hingegen enthält kein Natrium und gilt als vorteilhaft bei Hypernatriämie und Hypervolämie. Durch Bindung von Wasserstoff-Ionen wird HCO_3^- bereitgestellt ($\text{Tris} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{Tris-H}^+ + \text{HCO}_3^-$). Der zerebrale Sauerstoffverbrauch wird auch durch NaHCO_3 wahrscheinlich nicht beeinträchtigt [157]. In den aktuellen Reanimationsleitlinien wird erneut eine Inaktivierung von simultan appliziertem Adrenalin durch Bikarbonat unterstellt. Nach Paradis et al. wurde hierfür aber bislang kein wissenschaftlicher Beweis erbracht [157]. Bleske et al. beobachteten im Tierversuch keine Veränderungen (hinsichtlich Inaktivierung) nach Adrenalin bei extremer Alkalose durch hohe Dosen an Pufferlösung [166].

In einer „Post-hoc“-Analyse konnten Bar-Joseph et al. günstige Ergebnisse für Bikarbonat beim OHCA in einem Paramedic-gestützten Rettungsdienstsystem belegen [167]. In ei-

nem Arm der „BRCTIII“-Studie wurde der Effekt von NaHCO_3 bei OHCA evaluiert. Entsprechend ihrem Anwendungsprofil wurde die Gruppen „high user“ (NaHCO_3 wurde in $> 50\%$ aller CPR angewendet, Adrenalin wurde in < 10 Minuten appliziert) und „low user“ (NaHCO_3 wurde in $< 50\%$ aller CPR angewendet, Adrenalin wurde in > 10 Minuten appliziert) definiert. Die Autoren beobachteten bei einer frühen und häufigeren Anwendung von NaHCO_3 höhere Raten für ROSC in 33,5% (CI 30 – 37) vs. 25,7% (CI 23,1 – 28,4) und Krankenhausentlassungen 5,3% (CI = 3,6 – 7,0) vs. 3% (CI = 2,0 – 4,0) mit gutem neurologischen Outcome 5,3% (CI = 3,6 – 7,0) vs. 2,1% (CI = 1,2 – 3,0).

Die medikamentöse Steuerung von Stoffwechsellage während einer Reanimation oder in der Postarrestphase ist komplex. Blutgasanalysen (BGA) unter CPR sind unzuverlässig in Bezug auf die Beurteilung des Säure-Basen-Status im Gewebe und zur Steuerung der Ventilation bei CPR nicht geeignet (am ehesten ist noch eine zentralvenöse BGA zu verwenden) – der Wert einer routinemäßigen BGA bei CPR ist fraglich [AHA Klasse II b, LOE C].

Die beste Therapie einer Azidose bei Herz-Kreislauf-Stillstand ist eine wirksame CPR [ERC 2015]. Spezielle Indikationen für eine Bikarbonatgabe sind die lebensbedrohliche Hyperkaliämie bzw. Hyperkaliämie bei HKS (s. S. XXX ff.) sowie eine Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva [AHA Klasse Class II b, LOE C]. In diesen Fällen kann Bikarbonat in einer Dosierung von 50 mmol (50 mL einer 8,4%igen NaHCO_3 -Lösung) bzw. 1 mmol/kg KG (1 mL NaHCO_3 8,4%/kg KG) erwogen werden, bis eine hämodynamische Stabilität erreicht wird [AHA Klasse Class II b, LOE C]. Ggf. Wiederholung nach BGA. Beachte die hohe Osmolarität der 8,4%igen Lösung (z. B. schwere Gewebsschäden bei Paravasat).

Fibrinolyse während der Reanimation

Eine prähospitalen Fibrinolyse ist eine sehr anspruchsvolle Maßnahme und setzt eine hohe Expertise und Anwenderkompetenz voraus. In europäischen Rettungsdienstsystemen ist die Durchführung einer Fibrinolyse ausschließlich Ärzten vorbehalten. Aus Paramedic-gestützten Rettungsdienstsystemen gibt es Hinweise, dass eine Lyse nach strengem Protokoll auch erfolgreich durch Nichtärzte angewendet werden kann [168]. Eine präklinische Fibrinolyse kann eine früher wirksame Behandlung eines Patienten bedeuten, insbesondere bei längeren Transportzeiten (beachte aber die deutlich längere Dauer der Wiedereröffnung eines verschlossenen

Koronararterie nach Lyse-Beginn als nach PCA-Beginn). Bei Herz-Kreislauf-Stillständen, die nicht selten durch Herzinfarkte oder Lungenembolien ausgelöst werden, sollte theoretischen Überlegungen zufolge die frühe Gabe eines Fibrinolytikums während CPR häufig von Nutzen sein. Ruiz-Bailén et al. beobachteten bei Patienten mit Myokardinfarkt, Reanimation und Lysebehandlung gegenüber Patienten ohne Lyse tatsächlich signifikant niedrigere Mortalitätsraten (18% [12 Patienten] vs. 46% [109 Patienten]; $p < 0,00001$), die geringere Notwendigkeit einer Beatmung (43% vs. 81%; $p < 0,00001$) oder einer CPR (33% vs. 61%, $p < 0,0001$).

Patienten mit Fibrinolyse hatten seltener einen kardiogenen Schock (14 % vs. 39 %, $p < 0,0001$) oder einen hypoxischen Hirnschaden (9 % vs. 40 %; $p = 0,006$) [169]. Jedoch fanden andere Autoren in groß angelegten, multizentrischen Untersuchungen keinen Vorteil bei regelhafter Fibrinolyse während der CPR (z. B. [170]). Mit einer grundsätzlich erhöhten Wahrscheinlichkeit können bei Fibrinolyse Blutungskomplikationen auftreten. Bei Ruiz-Bailén et al. waren Blutungskomplikationen in beiden Gruppen sehr selten, schwere Blutungskomplikationen konnten nicht beobachtet werden [169]. In der MAPPET-Studie wurden Blutungskomplikationen nach Lyse bei 92 Patienten (9 %) beobachtet, intrazerebrale Blutungskomplikationen waren sehr selten (0,5 % aller Fälle) [171]. Auch in weiteren hochwertigen Studien (RCT) wurden Blutungskomplikationen nach präklinischer Lyse nur selten beobachtet [172-174].

Derzeit reicht die Studienlage jedoch nicht aus, um eine präklinische Fibrinolyse generell empfehlen zu können. Eine routinemäßige Lyse während CPR („nicht differenzierter Herz-Kreislauf-Stillstand“) ist nach ERC und AHA ausdrücklich nicht empfohlen [AHA Class III, LOE A-2010; auch AHA 2011].

Bei Patienten mit gesicherter oder vermuteter Lungenembolie gibt es – v. a. bei „massiver“ Lungenembolie – deut-

liche Anhaltspunkte für erhöhte Überlebensraten und ein verbessertes neurologisches Langzeitergebnis [175]. **Daher kann eine Lysetherapie während CPR bei (Verdacht auf eine) Lungenembolie erwogen werden** [bei bestätigter Diagnose: AHA-Klasse IIa, LOE C-LD; bei Verdachtsdiagnose: AHA-Klasse IIb, LOE C-LD], z. B. Alteplase (r-tPA) [Tab. 1]. Patienten überlebten bei mehr als 60 min CPR-Dauer mit gutem neurologischen Ergebnis. Um den wahrscheinlich verzögerten Effekt des Lysemedikaments auch tatsächlich erreichen zu können, wird im Fall einer Lyse während CPR empfohlen, die CPR für weitere 60 – 90 min fortzusetzen (zum kontinuierlichen Aufrechterhalten einer hohen CPR-Qualität kann ggf. ein mechanisches, automatisiertes Kompressionssystem erwogen werden (s. „Reanimation exakt“, 2. Auflage, Naseweis-Verlag, 2016, S. 29 ff). Eine chirurgische Embolektomie kann bei bestätigter Diagnose erwogen werden. Für die reine Verdachtsdiagnose ist sie nicht empfohlen. Eine weitere Therapieoption kann eine perkutane Thrombektomie sein. Für eine klare Bewertung der verschiedenen Verfahren ist die Datenlage aber nicht ausreichend. Die AHA beschreibt bei bestätigter Diagnose die Fibrinolyse, sowie die chirurgische als auch die mechanische Embolektomie als Therapieoptionen [AHA-Klasse IIa, LOE C-LD].

Fibrinolyse bei „massiver“ Lungenembolie (außerhalb CPR)

Wesentliche Determinanten für eine „massive“ Lungenembolie (LE) sind die arterielle Hypotension und der Herz-Kreislauf-Stillstand. Kucher et al. zeigten, dass Patienten mit „massiver“ Lungenembolie (definiert als $RR_{sys} < 90\text{mmHg}$) die 90-Tage-Mortalität im Vergleich mit „nicht-massiver“ Lungenembolie deutlich erhöht ist (52,4 % vs. 14,7 %) [176]. Auch ältere Arbeiten zeigten bereits Zusammenhänge zwischen Ausprägung der Lungenembolie und Letalität. Bei Kasper et al. (1997) betrug die 90-Tages-Letalität bei LE (1.001 Patienten) für hämodynamisch stabile Patienten ca. 8 %, für Patienten mit kardiogenem Schock 25 % und für Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand 65 % [171].

2014 publizierte die European Society of Cardiology (ESC) eine ausführliche evidenzbasierte Leitlinie zur Lungenembolie, auf die sich der ERC teilweise auch hinsichtlich der Reanimationssituation bezieht. Außerhalb der Reanimations-situation fokussiert die akute Notfallbehandlung auf die Fälle mit Verdacht auf Lungenembolie (Anamnese, Klinik – cave: Differenzialdiagnosen) und hohem Mortalitätsrisiko, de-

finiert durch Schock/Hypotension ($RR_{sys} < 90\text{mmHg}$ oder Abfall des RR_{sys} um mehr als 40mmHg für länger als 15 min, sofern dies nicht durch einen Volumenmangel, eine Sepsis oder eine neu aufgetretene Arrhythmie verursacht ist). Eine entsprechende Risikostratifizierung ist empfohlen [ESC-Klasse 1, Level B]. Für die Diagnose wird in diesen Fällen eine CT-Angiografie oder die transthorakale Echokardiografie empfohlen [ESC Klasse 1, Level C]. Letztere ist in der Regel gut und schnell verfügbar und gibt klare Hinweise (Rechtsherzversagen). Dies ist auch hinsichtlich relevanter Differentialdiagnosen von Bedeutung (ACS, Aortendissektion, Klappenfehler). Bei akuter Lungenembolie mit Schock/Hypotension ist die sofortige Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin [ECS Klasse 1, Level C], sowie die Fibrinolyse [ESC Klasse 1, Level B] empfohlen. Bestehen Kontraindikationen (Tab. 2) gegen eine Lysetherapie oder war diese nicht erfolgreich, so wird die chirurgische Embolektomie empfohlen [ESC Klasse 1, Level C]. Die Anwendung perkutaner Katheterverfahren zur Embolektomie sollte als Alternative zur chi-

urgischen Embolektomie erwogen werden [ESC Klasse 2, Level C].

Auch in einer AHA-Leitlinie 2011 [175] wird eine „massive“ Lungenembolie definiert als akute Lungenembolie mit

1. persistierender arterieller Hypotension (systolischer Blutdruck < 90 mmHg bis zu 15 min oder Notwendigkeit von Inotropika, wobei der aktuelle Zustand nicht auf anderweitige Ursachen zurückgeführt werden kann, z. B. Arrhythmie, Hypovolämie, Sepsis oder linksventrikuläre Dysfunktion) und
- 2a) anhaltender, schwerer Bradykardie mit Schocksymptomatik oder
- 2b) Pulslosigkeit/Herz-Kreislauf-Stillstand.

Nach AHA 2011 kann eine Fibrinolyse bei Patienten mit massiver Lungenembolie und bei einem akzeptablen Blutungsrisiko (s. Kontraindikationen, [Tab. 2]) empfohlen werden [AHA-Klasse (2011) IIa, LOE B]. Bei Patienten mit submassiver LE und perakut neu aufgetretener hämodynamischer oder respiratorischer Verschlechterung und/oder schwerer rechtsventrikulärer Dysfunktion oder Myokardnekrosen kann eine Fibrinolyse erwogen werden [AHA-Klasse (2011) IIb, LOE C]. Eine Fibrinolyse kann nicht empfohlen werden bei Low-Risk-Lungenembolie (keine Beeinträchtigung), submassiver LE mit nur geringen klinischen Beeinträchtigungen und ohne akute Verschlechterung [AHA-Klasse (2011) IIIb, LOE B].

Fibrinolyse bei STEMI-ACS (außerhalb CPR)

Zur Einteilung und Therapie der akuten Koronarsyndrome s. auch Bonusmaterial 2-4. Eine Thrombolyse unter CPR bei (V.a.) Myokardinfarkt wird in den aktuellen ERC-Leitlinien nicht empfohlen. In geeigneten Fällen kann eine PCI unter CPR erfolgen. Die nachfolgenden Hinweise beziehen sich auf eine mögliche Lysetherapie bei nicht reanimationspflichtigen Patienten. I.d.R. kommt eine Lysetherapie – wenn überhaupt – nur bei STE-ACS (inkl. neu aufgetretener LSB) in Betracht (< 2-3 h nach Symptombeginn, wenn PCI nicht rechtzeitig mgl.). Für eine Lysetherapie bei Herzinfarkt > 3-6 h nach Symptombeginn dürfte es in Deutschland keinen Grund mehr geben.

Die anzustrebende Reperfusionstrategie bei akutem STEMI (Symptombeginn < 12 h/anhaltende Ischämie, (vermutlich) neu aufgetretener Linksschenkelblock) ist die primäre PCI unter der Voraussetzung, dass sie frühzeitig in einem Zentrum (hohe Fallzahl, erfahrene Untersucher) durchgeführt werden kann [177, 178] [ESC 2012, Klasse I, LOE A].

Die maximal erlaubte Zeitdifferenz zwischen medizinischem Erstkontakt und Beginn der PCI liegt bei 90-120 Minuten bzw. 60 Minuten bei Symptombeginn < 2 Stunden [178]. Bei stabilen Patienten kann eine primäre PCI noch bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn in Betracht gezogen werden [ESC 2012, Klasse IIb, LOE B]. Bei jüngeren Patienten und bei Patienten mit ausgedehnten Infarkten, die sich frühzeitig (2–3 Stunden nach Symptombeginn) vorstellen kann bereits

eine Verzögerung von 60 min zur PCI zu lange sein (Lyse erwägen) [ERC 2015].

Wenn eine PCI nicht in < 120 Minuten durchgeführt werden kann, kann eine Fibrinolyse noch innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn erwogen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen [ESC 2012 Klasse I, LOE A]. Je länger allerdings der Symptombeginn zurückliegt (z.B. > 6 Stunden), desto geringer wird die Chance einer effektiven fibrinolytischen Therapie: In diesen Fällen soll die PCI einer Fibrinolyse vorgezogen werden [178].

Nach AHA sollte eine präklinische Lyse erwogen werden, wenn ein geeignetes Zentrum mit PCI-Möglichkeit in 30 Minuten nicht erreicht werden kann und im nächsten Krankenhaus eine Fibrinolyse die alternative Reperfusionstrategie wäre [AHA Klasse IIa, LOE B-R]. In allen anderen Fällen ist der unverzügliche Transport in ein PCI-Zentrum geboten, auch wenn Lysemedikamente präklinisch vorgehalten werden [AHA Klasse IIb, LOE B-R]. Hierdurch kann das relative Risiko, eine schwere Blutungskomplikation zu erleiden, vermindert werden.

Es gibt auch Hinweise, dass eine präklinische Fibrinolyse (nach strengem Protokoll und bei hoher Anwenderkompetenz) gegenüber primärer PCI bei STEMI signifikant die Mortalitätsraten senken kann [180-183]. Dies ist auch abhängig von der Verfügbarkeit der regionalen Herzkatheterlabore und den Transportwegen.

Lysetherapie – Praktische Durchführung

Alteplase wurde gegenüber den älteren Substanzen (Streptokinase, Urokinase) als Referenzsubstanz zur Lysetherapie bei AMI und ALE etabliert (weitere Lyseindikationen werden hier nicht näher betrachtet). Demgegenüber besteht bei den neueren Substanzen (Reteplase, Tenecteplase) kein medizinischer Vorteil, jedoch ist die Anwendung einfacher (besonders im Rettungsdienst von Vorteil), aber auch deutlich

teurer. Der Anwender sollte sich unbedingt mit dem an seinem Arbeitsplatz bevorrateten Fibrinolytikum vor der ersten Anwendung vertraut machen, da präparate- und substanzspezifische Besonderheiten zu beachten sind (z.B. Kontraindikationen, begleitende Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern und Antikoagulanzen).

	Streptokinase [Streptase®]	Urokinase [Urokinase HS Medac, früher auch: Acto- solv®]	Alteplase [Actilyse®]	Reteplase [Rapilysin®]	Tenecteplase [Metalyse®]
Fibrinselektiv	nein	nein	ja	ja	ja
Aktivierungstyp	indirekt	direkt	direkt	direkt	direkt
Plasma-HWZ	20 min	15 min	6 min	12 min	15 min
RR-Abfall	ja	nein	nein	nein	nein
Allergie	ja	nein	nein	nein	nein
Lyse wiederholbar	nein	ja	ja	ja	ja
Effekt durch Plasminogen-Aktivator-Inhibitor			++	++	kaum
Systemischer Effekt	+++++	++	+	+	+
Geprüft für AMI und/oder ALE	AMI, ALE	AMI, ALE	AMI (< 6h), ALE	AMI (< 6h)	AMI (< 6h)
Zulassung für AMI und/oder ALE lt. deutscher Fachinformationen	Streptase (8/2013): STEMI < 12 h, massive ALE	Urokinase HS Medac (4/2015): Gesicherte ALE	Actilyse (10/2014): AMI < 12 h, massive ALE	Rapilysin (3/2016): STEMI < 12 h	Metalyse (9/2014): STEMI < 6 h

Tab. 1: Charakteristika verschiedener Fibrinolytika (modifiziert nach [184])

	Streptokinase [Streptase®]	Urokinase [Urokinase HS Medac, früher auch: Acto- solv®]	Alteplase [Actilyse®]	Reteplase [Rapilysin®]	Tenecteplase [Metalyse®]
Standard-Verdünnung			1 mg = 1 mL (2 mg = 1 mL)	1 IE = 1 mL	1000 IE = 5 mg = 1 mL
Dosierungsvorschlag	AMI: 1,5 Mio IE über 60 min ALE (lt. Fachinfo keine spezielle Angabe für ALE; „Kurzzeitlyse“): 250.000 IE über 30 min, dann 1,5 Mio IE/h über 6 h [185, lt. Fachinfo „Langzeitlyse“ nur für periphere Verschlüsse]: 250.000 IE i. v. (Bolus über 30 min), dann 100.000 IE/h i. v. kontinuierlich über mind. 12–24 h	ALE: 2.000 oder 4.400 IE/kg (Bolus über 10 – 20 min), dann a) (bei Heparintherapie) 2.000 IE/kg/h für 24 h b) (ohne Heparintherapie) 4.400 IE/kg/h kontinuierlich für 12 (–24) h [186], dann weiter Heparin	AMI (akzele-riertes Schema bei AMI < 6h): 15 mg Bolus, dann 50 mg über 30 min, dann 35 mg über 60 min ALE: 10 mg als Bolus dann 90 mg über 2 h [< 65 kg: max. 1,5 mg/kg] [187]: 100 mg i. v. innerhalb von 2 h	AMI: 2 x 10 IE Bolus (jeweils über 2 min) im Abstand von 30 min [188]	AMI: < 60 kg: 6000 IE Bis 70 kg: 7000 IE Bis 80 kg: 8000 IE Bis 90 kg: 9000 IE > 90 kg: 10.000 IE (200 IE = 1 mg), Verabreichung jeweils als schneller Bolus mgl. [189]
Früh i. v.-Heparin?	nein	ja	ja	ja (vor Lyse)	ja (vor Lyse)
Kosten (Preis für Standarddosis lt. Rote Liste online 25.8.2016)	mäßig (605,22 – 730 EUR)	hoch (ca. 3300 – 4500,- EUR)	mutmaßlich mäßig (aktuell k.A.)	mutmaßlich hoch (aktuell k.A.)	hoch (1483,47 EUR)
Verabreichung	aufwändig	aufwändig	mittel	einfach (2 Boli)	einfach (1 Bolus)

Tab. 1: Charakteristika verschiedener Fibrinolytika (modifiziert nach [184])

Absolute Lyse-Kontraindikationen	Relative Lyse-Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none">- Jemals Hirnblutung oder Schlaganfall unbekannter Ursache- Innerhalb der letzten 6 Monate: Ischämischer Schlaganfall- ZNS-Erkrankung oder -Neoplasie- Innerhalb der letzten 4 Wochen: Magen-Darmblutung- Innerhalb der letzten 3 Wochen: Größere Verletzung (insbes. Kopfverletzung) oder Operation (z. B. auch Liquorpunktion, arterielle Punktion, Organbiopsie)- Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese)- Dissezierendes Aortenaneurysma	<ul style="list-style-type: none">- TIA innerhalb der letzten 6 Monate- Therapie mit oralen Antikoagulanzen (z. B. Marcumar® – INR > 2/> 1,3 bei Tenecteplase)- Schwangerschaft (inkl. 1 Woche nach Geburt)- Nicht komprimierbare Gefäßpunktionen (z. B. ZVK in Vena subclavia)- Schwere Hypertonie trotz Therapie ($RR_{diast} > 110$ mm Hg und/oder $RR_{syst} > 180$ mm Hg)- Fortgeschrittene Lebererkrankung- Floride Endokarditis- Aktives Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür- Traumatische CPR

Tab. 2: Lyse-Kontraindikationen (modifiziert nach [175, 177–179])
Diese Liste ist nicht unbedingt als abschließend zu betrachten (z. B. spezifische Kontraindikationen je nach Herstellerangaben des verwendeten Fibrinolytikums beachten). Individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung!

Medikamente bei CPR – ein subjektives Fazit

Trotz enormer Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet konnten Studien bislang allenfalls geringe positive (Kurzzeit-) Effekte routinemäßiger Medikamentengaben bei der kardiopulmonalen Reanimation (CPR) belegen. In den letzten 20 Jahren wurde darüber hinaus zunehmend klar, dass die aufgrund vielversprechender Grundlagenforschung hoffnungsvoll in die tägliche CPR-Praxis eingeführten Medikamente auch ein relevantes Schädigungspotenzial haben, sodass einige früher durchaus gebräuchliche/empfohlene Substanzen und Techniken (z. B. intrakardiale oder intratracheale Verabreichung) ganz verlassen wurden und eine routinemäßige Verabreichung z. B. von Bikarbonat, Kalzium, Magnesium oder auch von Fibrinolytika während der CPR nicht mehr empfohlen wird (nur noch bei speziellen Indikationen). Auch ein Benefit der routinemäßigen Gabe von Adrenalin oder

Antiarrhythmika für das Langzeitüberleben und das neurologische Outcome ist keineswegs erwiesen. Eines ist aber klar: Gegenüber einer sofort begonnenen und bestmöglich durchgeführten Basisreanimation in Kombination mit einem korrekt eingesetzten Defibrillator ist die Bedeutung einer routinemäßigen Medikamentengabe für Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand verschwindend gering. Diese Erkenntnis ist für die Schwerpunktsetzung bei der CPR-Durchführung in der Praxis von fundamentaler Bedeutung. Weder die Qualität der Basisreanimation, noch die Effektivität der Defibrillation darf für die routinemäßige Applikation von Reanimationsmedikamenten eingeschränkt werden! Nur ausnahmsweise, wenn gezielt eine potenziell reversible Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes zu therapieren ist, können bestimmte Medikamente eine höhere Priorität bekommen.

Quellen

Zu den Hauptquellen s. Bonusmaterial E-2 (zum Download im Internet: www.naseweis-verlag.de).

- 101] Vulpian A. Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales. Comptes rendus de l'Académie des Sciences 1856; 43: 663–665
- 102] Oliver G, Schafer EA. On the physiological action of extract of the suprarenal capsules. J Physiol 1894; 16: 1–4
- 103] Takamine J. The isolation of the active principle of the suprarenal gland. J Physiol 1902; 27: xxix-xxx
- 104] Stolz F. Über Adrenalin und Alkylaminoacetobrenzcatechin. Ber Dtsch Chem Ges 1904; 37: 4149–4154
- 105] Dakin HD. The synthesis of a substance allied to noradrenaline. Proc Roy Soc Lond Series B 1905; LXXVI: 491–497
- 106] Crile GW, Dolley DH. An experimental research into resuscitation of dogs killed by anaesthetics and asphyxia. J Exp Med 1906; 8: 713–725
- 107] Butler HO: A practical experience with adrenalin as a cardiac and vaso-motor stimulant. Lancet 1906; 167 (4305): 595–596
- 108] Lockhart-Mummery P: The administration of adrenalin in cases of failure of the circulation. Lancet 1906; 167 (4307): 790
- 109] Butler HO: The administration of adrenalin in cases of failure of the circulation. Lancet 1906; 167 (4308): 863
- 110] Lockhart-Mummery P: The administration of adrenalin in cases of failure of the circulation. Lancet 1906; 167 (4309): 933
- 111] Lockhart-Mummery JP: Adrenalin in Resuscitation. Br Med J 1921; 1 (3133): 100
- 112] Beecher HK, Linton RL. Epinephrine in Cardiac Resuscitation. JAMA 1947; 135: 90 **{Müsste es nicht JAMA 1947; 135: 30 heißen? – So habe ich es bei Safar gefunden.}**
- 113] Lape HE, Maison GL. Cardiac resuscitation and survival; influence of rate of manual compression, type of countershock and of epinephrine. Am J Physiol 1953; 172: 417–426
- 114] Wegria R, Frank CW, Wang HH et al. A study of the usefulness and limitations of electrical countershock, cardiac massage, epinephrine and procaine in cardiac resuscitation from ventricular fibrillation. Circulation 1953; 8: 1–14
- 115] Zoll PM, Linenthal AJ. A Program for Stokes-Adams Disease and Cardiac Arrest. Circulation 1963; 27: 1–4
- 116] Linenthal AJ, Zoll PM. Prevention of ventricular tachycardia and fibrillation in Stokes-Adams disease by intravenous isoproterenol and epinephrine. Circulation 1963; 27: 5–11
- 117] Redding JS, Pearson JW. Evaluation of drugs for cardiac resuscitation. Anaesthesiology 1963; 24: 203–207
- 118] Pearson JW, Redding JS. The role of epinephrine in cardiac resuscitation. Anaesth Analg 1963; 42 [5]: 599–606
- 119] Redding JS, Asuncion JS, Pearson JW. Effective routes of drug administration during cardiac arrest. Anaesth Analg 1967; 46 [2]: 253–258
- 120] Paradis NA, Koscove EM. Epinephrine in cardiac arrest: a critical review. Ann Emerg Med 1990; 19 (11): 1288–1301
- 121] Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, Axelsson A, Bång A, Holmberg S: Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? Resuscitation 1995; 29 (3): 195–201
- 122] Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C et al. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. JAMA 2009; 302 (20): 2222–2229
- 123] Cammarata G, Weil MH, Sun S et al. Beta1-adrenergic blockade during cardiopulmonary resuscitation improves survival. Crit Care Med 2004; 32: 440–443
- 124] Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. Arch Intern Med 2009; 169: 15–24.
- 125] Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 310: 270–279
- 126] Paris PM, Stewart RD, Degler F. Prehospital use of

- dexamethasone in pulseless idioventricular rhythm. *Ann Emerg Med.* 1984; 13: 1008–1010.
- 127] Tsai MS, Huang CH, Chang WT et al. The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 318–325
- 128] Sasson C, Rogers MA, Dahl J et al. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 63–81
- 129] Nichol G, Thomas E, Callaway CW et al. Resuscitation Outcomes Consortium Investigators: Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008; 300: 1423–1431
- 130] Dumas F, Bougouin W, Geri G et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2360–2367
- 131] Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Low chance of survival among patients requiring adrenaline (epinephrine) or intubation after out-of-hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation* 2002; 54: 37–45
- 132] Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B et al. Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? *Resuscitation* 1995; 29: 195–201
- 133] Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA et al. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation* 2011; 82: 1138–1143
- 134] Hayashi Y, Iwami T, Kitamura T et al. Impact of Early Intravenous Epinephrine Administration on Outcomes Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ J* 2012; 76: 1639–1645
- 135] Nakahara S, Tomio J, Takahashi H et al. Evaluation of pre-hospital administration of adrenaline (epinephrine) by emergency medical services for patients with out of hospital cardiac arrest in Japan: controlled propensity matched retrospective cohort study. *BMJ* 2013; 347: f6829
- 136] Woodhouse SP, Cox S, Boyd P et al. High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest. *Resuscitation.* 1995; 30 [3]: 243–249
- 137] Ong ME, Tan EH, Ng FS et al. Survival outcomes with the introduction of intravenous epinephrine in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 2007; 50 (6): 635–642
- 138] Machida M, Miura S, Matsuo K et al. Effect of intravenous adrenaline before arrival at the hospital in out-of-hospital cardiac arrest. *J Cardiol* 2012; 60: 503–507
- 139] Hagihara A, Hasegawa M, Abe T et al. Prehospital Epinephrine Use and Survival Among Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* 2012; 307: 1161–1168
- 140] Olasveengen TM, Wik L, Sunde K et al. Outcome when adrenaline (epinephrine) was actually given vs. not given – post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Resuscitation* 2012; 83: 327–332
- 141] Lin S, Callaway CW, Shah PS et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation* 2014; 85: 732–740
- 142] Ristagno G, Tang W, Huang L et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2009, 37: 1408–1415
- 143] Tang W, Weil MH, Sun S et al. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995; 92: 3089–3093
- 144] <http://www2.warwick.ac.uk/fac/med/research/hscience/ctu/trials/critical/paramedic2>
- 145] OLG Hamm, Urteil v. 27.1.1999, Aktenzeichen 3 U 26/98
- 146] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update. *Circulation* 2014; 129: e28–e292
- 147] Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871–878
- 148] Koster RW, Walker RG, Chapman FW. Recurrent ventricular fibrillation during advanced life support of patients with prehospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2008; 78: 252–257
- 149] Kowey PR, Levine JH, Herre JM, et al. Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 3255–3263
- 150] Morganroth J. Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J.* 1992; 123:1137–1139
- 151] Dorian P, Cass D, Schwartz B et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 21: 884–890

- 152] Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, et al. Lidocaine in out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 1997; 33: 199–205
- 153] Valdes SO, Donoghue AJ, Hoyme DB et al. Outcomes associated with amiodarone and lidocaine in the treatment of in-hospital pediatric cardiac arrest with pulseless ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2014; 85: 381–386
- 154] Huang Y, He Q, Yang M et al. Antiarrhythmia drugs for cardiac arrest: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R173
- 155] Amino M, Inokuchi S, Nagao K, et al. Nifekalant Hydrochloride and Amiodarone Hydrochloride Result in Similar Improvements for 24-hour Survival in Cardiopulmonary Arrest Patients: the SOS-KANTO 2012 study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015 Aug 27. [Epub ahead of print]
- 156 a] Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M et al. Resuscitation Outcomes Consortium Investigators: Resuscitation Outcomes Consortium-Amiodarone, Lidocaine or Placebo Study (ROC-ALPS): Rationale and methodology behind an out-of-hospital cardiac arrest antiarrhythmic drug trial. *Am Heart J* 2014; 167: 653–659
- 156 b] Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M et al. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2016; 374 (18): 1711–1722
- 157] Paradis NA, Halperin HR, Kern KB et al. *Cardiac Arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine*. Cambridge University Press 2007, Cambridge UK
- 158] Paradis NA, Goetting MG, Rivers EP et al. The effect of pH on the change in coronary perfusion pressure after epinephrine during CPR in human beings. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 4
- 159] Weil MH, Ruiz CE, Michaels S et al. Acid-base determinants of survival after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 1985; 13: 888–892
- 160] Sun S, Weil MH, Tang W et al. Combined effects of buffer and adrenergic agents on postresuscitation myocardial function. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 291 (2): 773–777
- 161] Sun SJ, Weil MH, Tang W et al. Effects of buffer agents on postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 1996; 24: 2035–2041
- 162] Kette E, Weil MH, Gazmuri RJ. Buffer solutions may compromise cardiac resuscitation by reducing coronary perfusion pressures. *J Am Med Assoc* 1991; 266: 2121–2126
- 163] Douglas ME, Downs JB, Mantini E et al. Alteration of oxygen tension and oxyhemoglobin saturation, a hazard of sodium bicarbonate administration. *Arch Surg* 1979; 114: 326–329
- 164] Rupertsson S, Karlsson T, Wiklund L. Systemic oxygen uptake during experimental closed-chest cardiopulmonary resuscitation using air or pure oxygen ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 32–38
- 165] Máttar JA, Weil MH, Shubin H et al. Cardiac arrest in the critically ill. II. Hyperosmolal states following cardiac arrest. *Am J Med*. 1974; 56 (2): 162–168
- 166] Bleske BE, Warren WE, Rice TL et al. Effect of high-dose sodium bicarbonate on the vasopressor effects of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 660–664
- 167] Bar-Joseph G, Abramson NS, Kelsey SF et al. Improved resuscitation outcome in emergency medical systems with increased usage of sodium bicarbonate during cardiopulmonary resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 6–15
- 168] Welsh RC, Travers A, Senaratne M et al. Feasibility and applicability of paramedic-based prehospital fibrinolysis in a large North American center. *Am Heart J*. 2006; 152: 1007–1014
- 169] Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Serrano-Córcoles MC et al. Efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1050–1057
- 170] Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA et al. TROICA Trial Investigators; European Resuscitation Council Study Group: Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008; 359 (25): 2651–2662
- 171] Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165–1171
- 172] Castaigne AD, Herve C, Duval-Moulin AM et al. Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol* 1989; 64: 30A–3A, discussion 41A–2A
- 173] Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP et al. Prehospital-initiated vs. hospital-initiated thrombolytic therapy: The Myocardial Infarction Triage and Inter-

- vention Trial. *JAMA* 1993; 270: 1211–1216
- 174] Schofer J, Buttner J, Geng G et al. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1429–1433
- 175] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1788–1830
- 176] Kucher N, Rossi E, De Rosa M et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577–582
- 177] O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e362–e425
- 178] Steg G, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33, 2569–2619
- 179] Stavros V, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2014; 35: 3033–3080
- 180] Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. *Lancet* 2002; 360: 825–829
- 181] Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30: 1598–1606
- 182] Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J et al. Prehospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1146–1152
- 183] Danchin N, Blanchard D, Steg PG et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004; 110: 1909–1915
- 184] Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 22. Auflage 2014/24. Auflage 2016, Thomas Karow (Verlag), Pulheim
- 185] Urokinase-streptokinase embolism trial: phase 2 results: a cooperative study. *JAMA* 1974; 229: 1606–1613
- 186] Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 293–298
- 187] Konstantinides S, Geibel A, Heusel G et al. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143–1150
- 188] Tebbe U, Graf A, Kamke W et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999; 138: 39–44
- 189] Becattini C, Agnelli G, Salvi A et al. TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 125: e82–e86
- RB901] Gottlieb R: Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. *Arch Exp Path Pharm* 1896; 38: 99. Zitiert nach Redding JS: *Drug Therapy during cardiac arrest*. In: Safar P, Elam JO: *Advances in Cardiopulmonary Resuscitation*. Springer, Heidelberg, 1977
- RB902] Dell’Anna AM, Sandroni C, Caricato A: Vasopressors During CPR. In: Gullo A, Ristagno G: *Resuscitation – Translational Research, Clinical Evidence, Education, Guidelines*. Springer, 2014
- RB903] Holmdahl M und Nahas G in: Safar P: *Resuscitation Controversial Aspects – An international symposium held at the first European Congress of Anaesthesiology of the World Federation of Societies of Anaesthesiologists (Vienna/Austria, September 5, 1962)*. Springer, Heidelberg, 1963 (S. 35 ff.)
- RB904] <http://www.thecardiologyadvisor.com/acc-meeting-highlights/amiodarone-lidocaine-on-out-of-hospital-cardiac-arrest-survival/article/487446/> abgerufen am 25.8.2016:
„It’s possible when you combine these 2 groups—witnessed and unwitnessed—the benefit you saw in witnessed cardiac arrest was muted by the absence of benefit in unwitnessed arrest, and the net result was a lower overall survival to hospital di-



scharge.”

“Here’s the impact [these drugs] can have: if you only improve the survival from cardiac arrest by 3% to 5%, what we saw in this trial, that means 1800 more lives can be saved each year from cardiac arrest in the US alone,” he said.