

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Entwicklung der Epidemiologie und des Behandlungsergebnisses des
prähospitalen Herzkreislaufstillstandes anhand der
Daten des Deutschen Reanimationsregisters
über einen 15-jährigen Zeitraum
(EpiCPR-Studie)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Iryna Hubar
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Michael Bernhard

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ralf Westenfeld

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Iryna Hubar, Matthias Fischer, Tobias Monaco, Jan-Thorsten Gräsner, Ralf Westenfeld, Michael Bernhard. Development of the epidemiology and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest using data from the German Resuscitation Register over a 15-year period (EpiCPR study). *Resuscitation* 2023, 182:1-7
<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.11.014>

Zusammenfassung

Der plötzliche Herzkreislaufstillstand ist ein relevantes Gesundheitsproblem mit weltweit einer erheblichen Anzahl an jährlichen Todesfällen und einer 30-Tage-Überlebensrate von nur 10%, anhand der Daten des Europäischen Reanimationsregisters. Ziel der Untersuchung war es die Epidemiologie, die therapeutischen Interventionen und das Behandlungsergebnis von Patienten mit prähospitalem Herzkreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimationen anhand der Daten des Deutschen Reanimationsregister (DRR) über einen Zeitraum von 15 Jahren zu untersuchen. Hierbei sollten die Schlüsselfaktoren identifiziert werden, die zu einem günstigen Behandlungsergebnis beitragen. Die anonymisierten Daten des DRR wurden in drei 5-Jahres-Zeiträumen (2006-2010 vs. 2011-2015 vs. 2016-2020) analysiert, die jeweils die gültigen Zeiträume der Reanimationsleitlinien des European Resuscitation Council (ERC) darstellen. Alle erwachsenen Patienten mit prähospitalem Herzkreislaufstillstand wurden eingeschlossen, und es wurde ein Gruppenvergleich hinsichtlich epidemiologischer und Reanimations-spezifischer Faktoren durchgeführt. Insgesamt wurden 42.997 Patienten des Deutschen Reanimationsregisters untersucht (2006-2010: n=3.471, 2011-2015: n=16.122, 2016-2020: n=23.404). Der Anteil an Patienten über 80 Jahre, die Verwendung von intraossären Zugängen und supraglottischen Atemwegshilfen, und die Laien- und Telefonreanimationrate waren im Studienzeitraum angestiegen. Die 30-Tage-Überlebensrate (14 vs. 14 vs. 13%, $p=0,26$) und die Krankenhausentlassungsrate mit gutem neurologischen Behandlungsergebnis (9 vs. 10 vs. 10%, $p=0,06$) waren jedoch unverändert. Es folgte eine Matched-Pair-Analyse der jeweiligen zeitlichen Kohorten, die einen Anstieg des guten neurologischen Überlebens im dritten Untersuchungszeitraum ergab (8,8 vs. 10,2%, $p<0,03$). Die nachfolgende logistische Regressionsanalyse zeigte, dass sich die Anwendung einer intraossären Infusion und eines supraglottischen Atemwegs ungünstig auf das Überleben auswirkt. Mit einem günstigen neurologischen Behandlungsergebnis waren hingegen Kammerflimmern und pulslose ventrikuläre Tachykardie als Initialrhythmus, eine kardiale und hypoxische Ursache des Herzkreislaufstillstandes, die Durchführung einer Laienreanimation und die Anwendung eines intravenösen Zuganges assoziiert. Die Erkenntnisse dieser Untersuchung sind für die zukünftige Ausgestaltung von Leitlinienempfehlungen besonders relevant.

Summary

Sudden cardiac arrest is a relevant problem with a significant number of deaths worldwide and a 30-day survival rate of only 10%, according to the European Registry of Cardiac Arrest report. Using the data from the German Resuscitation Register (GRR) we examined the changes in epidemiology, therapeutic interventions and outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation over a 15-year period. We aimed to identify the key factors contributing to a favourable outcome. The GRR data were analysed in three 5-year periods (2006-2010 vs. 2011-2015 vs. 2016-2020), each representing changes in the implementation of the European Resuscitation Council (ERC) guidelines. All adult patients suffering from out-of-hospital cardiac arrest were included, and group comparison was made for epidemiological and cardiopulmonary resuscitation (CPR)-associated factors. The study included 42,997 patients from the German Resuscitation Register (2006-2010: n=3,471, 2011-2015: n=16,122, 2016-2020: n=23,404). Over the study period, we observed the growing number of patients over 80 years, the increase in the use of intraosseous access and supraglottic airway devices. The rate of bystander CPR and the proportion of telephone CPR also increased. However, the 30-day survival rate (14 vs. 14 vs. 13%, $p=0.26$), and hospital discharge rates with good neurological outcome (9 vs. 10 vs. 10%, $p=0.06$) were unchanged. After adjusting cohorts using matched pairs, we observed a higher rate of good neurological outcome in the third period (8.8 vs. 10.2%, $p<0.03$). Logistic regression analysis revealed an unfavourable impact of intraosseous access and supraglottic airway device on the outcome. At the same time, a good neurological outcome was associated with ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia as initial rhythm, cardiac and hypoxic cause of cardiac arrest, bystander CPR and intravenous access. The findings of this study are particularly relevant for future design of guideline recommendations.

Abkürzungsverzeichnis

BLS	Basismaßnahmen zur Wiederbelebung (engl. basic life support)
CA	HerzKreislaufstillstand (engl. cardiac arrest)
CI	Konfidenzintervall
CPC	Cerebral Performace Kategorie (engl. cerebral performance categories)
CPR	Kardiopulmonale Reanimation (engl. cardiopulmonary resuscitation)
DRR	Deutsche Reanimationsregister
ELS	Erweiterte Reanimationsmaßnahmen (engl. advanced life support)
ERC	Europäischer Wiederbelegungsrat (engl. European Resuscitation Council)
ET	Endotracheal
ETI	Endotracheale Intubation
EuReCa	Europäisches Reanimationsregister (engl. European Registry of Cardiac Arrest)
IO	Intraossär
IV	Intravenös
KF/VT	Kammerflimmern/Ventrikuläre Tachykardie
OHCA	prähospitaler HerzKreislaufstillstand (engl. out-of-hospital cardiac arrest)
OR	Odds Ratio
PCI	Perkutane Koronare Intervention (engl. percutaneous coronary intervention)
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
ROSC	Return of spontaneous circulation
SAD/SGA	supraglottische Atemwegshilfe (engl. supraglottic airway device)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Der prähospitaler Herzkreislaufstillstand.....	1
1.2 Weltweite Perspektive auf den prähospitalen Herzkreislaufstillstand	3
1.3 Zyklen der Reanimationsleitlinien	4
1.3.1 Basismaßnahmen	5
1.3.2 Erweiterte Reanimationsmaßnahmen.....	7
1.4 Ziele und Fragestellungen.....	10
1.5 Ethikvotum	11
2 Publierte Originalarbeit.....	12
Development of the epidemiology and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest using data from the German Resuscitation Register over a 15-year period (EpiCPR study). <i>Hubar I, Fischer M, Monaco T, Gräsner JT, Westenfeld R, Bernhard M. Resuscitation 2023, 182:1-7</i>	
3 Ergebnisse	13
3.1 Epidemiologische Daten.....	13
3.1.1 Altersverteilung der Studienpopulation	13
3.1.2 Geschlecht.....	14
3.1.3 Beobachteter Herzkreislaufstillstand, Laien- und Telefonreanimation.....	14
3.1.4 Ort des Herzkreislaufstillstandes	15
3.2 Ursachen des Herzkreislaufstillstands	15
3.2.1 Kardiale Ursache	15
3.2.3 Respiratorische Ursache	16
3.2.4 Trauma und Ertrinken	16
3.3 Initial abgeleiteter Rhythmus.....	16
3.4 Atemwegsmanagement.....	16
3.5 Medikamentöse Zugangswege.....	17
3.6 Medikamente	18
3.7 Postreanimationsbehandlung	18
3.8 Behandlungsergebnisse	19
3.8.1. Matched-Pair-Analyse	20
3.8.2 Multivariate binäre logistische Regressionsanalyse	22
4 Diskussion	23
4.1 Veränderungen der Leitlinien des European Resuscitation Councils von 2005-2020.....	23
4.2 Entwicklung im Deutschen Reanimationsregister	24
4.3 Überlebensraten bei prähospitaler Herzkreislaufstillstand	26

4.4 Atemwegsmanagement	28
4.5 Medikamentöse Zugangswege.....	29
4.6 Medikamente	30
4.7 Postreanimationsbehandlung	31
4.8 Schlussfolgerung	33
Literaturverzeichnis	34

1 Einleitung

1.1 Der prähospitaler Herz-Kreislaufstillstand

Der plötzliche Herz-Kreislaufstillstand ist ein großes Problem der öffentlichen Gesundheit, und damit ein Erkrankungsbild, das eine erhebliche Anzahl von Todesfällen in Deutschland und weltweit verursacht [1,2]. Gräsner et al. [1] berichten, dass die jährliche Inzidenz des plötzlichen Herztodes in Europa zwischen 67 und 170 pro 100.000 Einwohner liegt.

Der Herz-Kreislaufstillstand geht mit einem Sistieren einer geordneten kardialen mechanischen Aktivität des Herzens einher, ist also ein mechanisches Problem des Herzauswurfes, das letztendlich zum Anhalten des Blutflusses führt und so die Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe unterbricht. Zeitlich nur minimale Unterbrechungen des Blutflusses und damit der Sauerstoffversorgung des Gehirns führen zu einem erheblichen neurologischen Schaden.

Obwohl einem relevanten Anteil der prähospitalen Herz-Kreislaufstillstände eine kardiale Ursache zugrunde liegt, gibt es auch nicht-kardiale Ätiologien (z.B. Hypoxie, Traumata, Ertrinken).

Die therapeutische Option beim Herz-Kreislaufstillstand besteht in der Durchführung einer kardiopulmonalen Reanimation. Hierzu werden zwei grundlegende Techniken in Kombination verwendet: (1) die externe Thoraxkompression und (2) eine Beatmung. Das Ziel der kardiopulmonalen Reanimation besteht darin, vorübergehend einen ausreichenden Minimalkreislauf und damit Blutfluss wieder herzustellen und aufrechtzuerhalten, um die Gehirnfunktion zu erhalten, bis erweiterte Reanimationsmaßnahmen und eine spezialisierte (innerklinische) Behandlung verfügbar sind.

Bei einem Herz-Kreislaufstillstand kann das Gehirn aber nur für 3-5 Minuten ohne neurologischen Schaden überleben. In der Regel braucht der professionelle Rettungs- und Notarzteinsatz in Deutschland im Durchschnitt 8 Minuten, manchmal länger, bis zum Eintreffen am Einsatzort [3]. Somit müssen zunächst Ersthelfer sofort mit der kardiopulmonalen Reanimation beginnen. Vor dem Hintergrund für das neurologisch intakte Überleben ist gerade während der ersten Minuten eine Telefonreanimation von großer Bedeutung. Anhand standardisierter Kriterien und Algorithmen ermöglicht dabei die

Telefonreanimation die Anleitung eines Leitstellenmitarbeiters im Erkennen eines Herzkreislaufstillstandes und den Beginn einer kardiopulmonalen Reanimation durch einen vor Ort anwesenden Ersthelfer (z.B. Angehörige, Freunde, Nachbarn). Ohne die Durchführung von möglichst unmittelbar einsetzenden prähospitalen Reanimationsmaßnahmen mittels externer Thoraxkompressionen und Sauerstoffgabe mittels Beatmung, einer professionellen prähospitalen Versorgung durch den Rettungs- und Notarztdienst mit anschließender innerklinischer und zumeist intensivmedizinischer Behandlung des Patienten führt ein Herzkreislaufstillstand innerhalb eines sehr kurzen Zeitraums nach dem Eintritt zum Tode.

Der plötzliche Herztod und die darauffolgenden Reanimationsmaßnahmen stellen für alle Beteiligten (z.B. Angehörige, Laien, Notfallsanitäter, Notärzte) eine Herausforderung dar. Aus wissenschaftlichen Untersuchungen ist bekannt, dass die frühzeitige Erkennung eines Herzkreislaufstillstandes, die rechtzeitig durchgeführte kardiopulmonale Reanimation, eine frühe Defibrillation bei defibrillierbaren Herzrhythmen und die effiziente Nachsorge die wichtigsten Einflussfaktoren für ein günstiges neurologisches Ergebnis nach dem Herzkreislaufstillstand sind [4].

Die neurologische Funktion nach einem Herzkreislaufstillstand wird anhand der Cerebral Performance Kategorie (CPC)-Score erhoben. Es gibt insgesamt 5 Kategorien:

- (1) CPC 1: Gute zerebrale Leistungsfähigkeit, möglicherweise leichtes neurologisches oder psychologisches Defizit.
- (2) CPC 2: Mittlere zerebrale Behinderung, ausreichende Gehirnfunktion für unabhängige Aktivitäten des täglichen Lebens.
- (3) CPC 3: Schwere zerebrale Behinderung, wegen eingeschränkter Gehirnfunktion zur täglichen Unterstützung auf andere angewiesen.
- (4) CPC 4: Koma oder vegetativer Zustand
- (5) CPC 5: Hirntod

Somit ist der neurologische Behandlungserfolg bei den Patienten nach einem Herzkreislaufstillstand unterschiedlich und reicht von der vollständigen Genesung bis zum Koma mit Hirntod.

Zu unabhängigen Faktoren, die ein gutes Behandlungsergebnis der Reanimation beeinflussen können, gehören der initial defibrillierbare Rhythmus, und der beobachtete Herzkreislaufstillstand bzw. Herzkreislaufstillstand in der Öffentlichkeit [5]. Von wesentlicher Bedeutung für ein gutes Reanimationsergebnis mit gutem neurologischem Resultat ist ergänzend die frühe Initiierung von Reanimationsmaßnahmen durch Laien [6,7]. Um eine hohe Laienreanimationsrate zu erreichen, wurden verschiedene Programme entwickelt: Aufklärungsaktivitäten durch Medienkanäle, verschiedenste Smartphone-Apps, Telefonreanimation geleitet durch den Leitstellendisponenten, Reanimationsausbildung von Erwachsenen und von Schulkindern durch diverse Projekte: „World Restart a Heart“, „KIDS SAVE LIVES“ [8,9,10].

1.2 Weltweite Perspektive auf den prähospitalen Herzkreislaufstillstand

Die European Registry of Cardiac Arrest (EuReCa)-ONE-Studie, die 10.682 Patienten mit prähospitalen Herzkreislaufstillstand in 27 Ländern eingeschlossen hat, berichtet eine 30-Tage-Überlebensrate von 10% [11]. Die dreimonatige EuReCa-TWO-Studie zeigte anhand der Daten von 25.171 Patienten, dass 56 pro 100.000 Einwohner einen plötzlichen Herzkreislaufstillstand erlitten hatten, rund 33% wieder einen Spontankreislauf nach Reanimationsbemühungen entwickelten, und 8% der Patienten lebend aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten [12].

In der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Sasson et al. [13] wurde die Behandlungsdaten aus 79 Studien mit 142.740 Patienten mit prähospitalen Herzkreislaufstillstand ausgewertet, mit dem Ergebnis, dass die gepoolte Überlebensrate bis zur Krankenhausentlassung über fast 30 Jahre stabil bei etwa 8% blieb.

Damit wurde bis heute trotz stetig fortschreitender Technologieentwicklungen, neuen und modernen Behandlungsverfahren und regelmäßiger Aktualisierung der zugrundeliegenden Leitlinien für die kardiopulmonale Reanimation keine wirkliche Verbesserung der Überlebensrate von Patienten mit einem guten

neurologischen Behandlungsergebnis nach einem Herzkreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses dokumentiert.

Die Ursachen für diese geringe Optimierung des Behandlungsergebnisses werden vor allem vor dem Hintergrund enormer Forschungsausgaben, mit denen die Einführung neuartiger Geräte und die regelmäßige evidenzbasierte Überarbeitung der klinischen Reanimationsleitlinien finanziert wurden, kritisch diskutiert [14,15]. Ein möglicher - bisher aber nicht im ausreichenden Maße beachteter - Faktor könnte die Veränderung des beobachteten Patientenkollektives mit einem zunehmenden Alter der Bevölkerung, einer abnehmenden Inzidenz der gut therapierbaren defibrillierbaren Herzrhythmen, bestimmter prähospital durchgeführter Maßnahmen, und anderer unbekannter Gründe sein. Weitere Faktoren, die eine Überlebensrate potentiell beeinflussen können sind: Struktur des Rettungsdienstes, Unterschiede in der Behandlungsqualität (z. B. Qualität der kardiopulmonalen Reanimation, Anteil der durchgeführten Laienreanimationen), Urbanisierung der Bevölkerung mit längerer Hilfsfrist in ländlichen Gebieten. In diesem Zusammenhang verwundert es daher kaum, dass zahlreiche Studien zur Epidemiologie des prähospitalen Herzkreislaufstillstandes aus verschiedenen Ländern unterschiedliche Ergebnisse und zumeist eine ungünstige Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation sowie insgesamt niedrige Überlebensraten bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus berichten [16,17,18,19].

1.3 Zyklen der Reanimationsleitlinien

Vor mehr als 60 Jahren erschien die erste medizinische Veröffentlichung zur Maßnahme der externen Thoraxkompressionen bei einem Herzkreislaufstillstand [20]. Der Bericht von Kouwenhoven zeigte, dass bei 20 Krankenhauspatienten mit Kammerflimmern, 70% mittels Thoraxkompression und externer Defibrillation erfolgreich wiederbelebt werden konnten. Parallel zu dieser Erfindung haben Safar et al. [21] eine Rettungsatmung als Mittel zur Oxygenierung und Beatmung vorgestellt. Somit konnte eine wichtigste und bis heute gültige Basis für die kardiopulmonale Reanimation mittels Thoraxkompression und Überdruckbeatmung eingeführt werden. Durch die enorme Weiterentwicklung und Fortschritte in Forschung und Technik konnten viele weitere wichtige

Empfehlungen in der Behandlungsstrategie reanimationspflichtiger Patienten implementiert werden. Seit 1992 publiziert das European Resuscitation Council (ERC) regelmäßig Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation für Europa. In den letzten Jahren finden sich jeweils fünfjährige Gültigkeitszeiträume dieser ERC-Leitlinien. Die ERC-Leitlinien beinhalten Empfehlungen für ganz unterschiedliche Bereiche der Reanimation [z.B. Basismaßnahmen (Basic Life Support), erweiterte Reanimationsmaßnahmen (Advanced Life Support), edukative Maßnahmen].

1.3.1 Basismaßnahmen

Ziel der Basismaßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation [Basic Life Support, (BLS)] besteht darin, vorübergehend die Belüftung und den Kreislauf aufrechtzuerhalten. Effektive und hochwertige Thoraxkompressionen liefern ein Herzzeitvolumen von ca. 20-30% des Wertes vor dem Herzkreislaufstillstand [22]. Die Atemspende ohne zusätzliche Gabe von Sauerstoff bietet eine Beatmung mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von ca. 15% [22]. Bei einem defibrillierbaren Rhythmus (Kammerflimmern oder pulsloser Ventrikulärer Tachykardie) spielt die automatisierte externe Defibrillation eine wichtige Rolle. Je länger die Zeitspanne bis zur Defibrillation ist, desto weniger Chancen auf eine erfolgreiche Defibrillation bestehen. Aus diesem Grund ist das frühzeitige Erkennen des Kreislaufstillstands, eine qualitativ hochwertige kardiopulmonale Reanimation und Verkürzung der Zeit bis zur Defibrillation bei der Reanimation entscheidend. Mittels BLS wird eine myokardiale und zerebrale Oxygenierung erhalten und Zeit überbrückt, bis die Rettungskräfte mit entsprechender Ausrüstung und Qualifikation erweiterte Reanimationsmaßnahmen durchführen können.

Maßnahmen des BLS sind:

- (1) Rechtzeitiges Erkennen des Herzkreislaufstillstands. Reanimation wird bei jeder Person begonnen, die keine adäquate Reaktion und Hinweise eines Atemstillstands zeigt.
- (2) Sofortige Alarmierung des Rettungsdienstes durch Absetzen eines Notrufes bei einer bewusstlosen Person, die nicht reagiert oder nicht oder nicht-normal

atmet. Hilfreich ist es, einen Lautsprecher oder eine Freisprechoption des Mobiltelefons zu aktivieren, um die Einweisungen der Leitstellendisponenten während der Wiederbelebung folgen zu können.

- (3) Thoraxkompressionen sollten so früh wie möglich begonnen werden. Drucktiefe: 5–6 cm, Frequenz: 100–120/min, Druckpunkt: mitten auf der Brust, Thorax soll nach jeder Kompression entlastet werden. Auf die Minimierung von Unterbrechungen der Thoraxkompressionen sollte geachtet werden.
- (4) Nach 30 Kompressionen folgen 2 Beatmungen. Diejenigen Helfer, die nicht in der Lage sind zu beatmen, führen weiter nur die Thoraxkompressionen durch.
- (5) So rasch wie möglich sollte ein Automatisierter externer Defibrillator (AED) beschafft werden. Sobald ein AED verfügbar ist, soll der AED eingeschaltet, die Elektrodenpads geklebt und der Sprachanweisung des AED befolgt werden.

Die wesentlichen Änderungen der ERC-Leitlinien für die Basismaßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation über die letzten ERC-Leitlinienperioden werden in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: Wesentlichste Veränderungen in den Empfehlungen zu den Basismaßnahmen (Basic Life Support) der Leitlinien des European Resuscitation Councils über die drei Leitlinienperioden von 2006-2020 [4,23,24,25,49]			
Zeitraum	2006-2010	2011-2015	2016-2020
Thorax-kompression	3,5-5 cm	mindestens 5 cm	mindestens 5 cm, jedoch nicht mehr als 6 cm
Kompressionsfrequenz	„etwa“ 100/Min.	mindestens 100/Min.	100-120/Min.
Abfolge für die CPR	A-B-C Atemwege freimachen- 2 Beatmungen - Thoraxkompression	C-A-B statt A-B-C Thoraxkompression soll vor der Beatmung durchgeführt werden	C-A-B
Telefon-reanimation	Alleinige Durchführung von Thoraxkompressionen soll vorgezogen werden Es wurden keine Unterschiede zwischen den Anweisungen für Laienhelfer und medizinische Fachkräfte herausgestellt.	Für medizinische Fachkräfte werden sowohl Thoraxkompressionen als auch Beatmungen empfohlen. Laienhelfer sollen zur Thoraxkompression angeleitet werden	Notfallzeugen die dazu ausgebildet und in der Lage sind eine Atemspende durchzuführen, sollen Thoraxkompressionen und Atemspende kombinieren
cm: Zentimeter; Min: Minute; A-B-C: Airway-Breathing-Circulation; CPR: kardiopulmonale Reanimation			

1.3.2 Erweiterte Reanimationsmaßnahmen

Erweiterte Reanimationsmaßnahmen [(Advanced Life Support, (ALS))] werden gewöhnlich durch professionelle Rettungskräfte durchgeführt, die in der Reanimationsmaßnahmen geschult und ausgebildet sind. Die allgemeinen Prinzipien der Thoraxkompressionen bleiben für die ALS-Maßnahmen gleich. Medizinisches Fachpersonal wird geschult, 30 Thoraxkompressionen und 2 Beatmungen durchzuführen und dem Reanimationsalgorithmus zu folgen. In den erweiterten Reanimationsmaßnahmen beim Herzkreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses werden hochwertige Thoraxkompressionen (angemessene Tiefe und Frequenz) mit minimaler Unterbrechung, ein erweitertes

Atemwegsmanagement mit Vermeidung von Hyperventilation und daraus resultierenden Auswirkungen, sowie eine frühe Defibrillation priorisiert. Von großer Bedeutung in der Versorgung ist die ergänzende medikamentöse Therapie mittels Vasopressoren, Antiarrhythmika und gegebenenfalls Thrombolytika. Die Früherkennung und Prävention des Herzkreislaufstillstands und das Postreanimationsmanagement bei Patienten mit einem wiedereingetretenen Spontankreislauf (Return of spontaneous circulation, ROSC) verbessernd entscheidend die Prognose bei einem Herzkreislaufstillstand.

Die wesentlichen Änderungen der ERC-Leitlinien für die erweiterten Reanimationsmaßnahmen über die letzten Leitlinienperioden werden in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2: Wesentlichste Veränderungen zu den erweiterten Reanimationsmaßnahmen (Advanced Life Support) der Leitlinien des European Resuscitation Councils über die drei Leitlinienperioden von 2005-2020 [4,23,24,25,49]			
Zeiteinheit	2006-2010	2011-2015	2016-2020
Atemwegsmanagement	Die endotracheale Intubation ist der Goldstandard der Atemwegsicherung, sollte aber nur von einem Helfer durchgeführt werden, der in dieser Intervention ausgebildet ist. Alternativen sind: Kombitubus, Larynxmaske (LMA), Larynxtubus (LT)	Die Bedeutung der frühen endotrachealen Intubation wird reduziert, außer sie wird bei minimaler Unterbrechung der Thoraxkompressionen von hochqualifiziertem Personal durchgeführt	Falls keine professionellen Helfer verfügbar sind, die eine endotracheale Intubation durchführen können, sind z.B. LMA oder LT eine akzeptable Alternative zur Atemwegssicherung

Tabelle 2 (Fortsetzung): Wesentlichste Veränderungen zu den erweiterten Reanimationsmaßnahmen (Advanced Life Support) der Leitlinien des European Resuscitation Councils über die drei Leitlinienperioden von 2005-2020 [4,23,24,25,49]			
Schock-energie	Biphasisch: 150-200J Monophasisch: 360 J	Herstellerempfehlung Biphasisch: 120-200 J Monophasisch: 360 J	Biphasisch: erste Defibrillation 150 J, einen zweiten Schock 150–360 J
Feedback-Geräte	Keine Empfehlung	Können Qualität der CPR verbessern	Zeigten keine Vorteile fürs Überleben
ET Gabe von Medikamenten	Dritte Alternative zu i.v. und i.o. Zugänge	Nicht mehr empfohlen, stattdessen i.o. Zugang	nicht mehr empfohlen
Kapnographie	Überwachung des Pet CO ₂ als nichtinvasiver Indikator des Herzzeitvolumens während der CPR	Die kontinuierliche Kapnographie wird ab sofort für intubierte Patienten während der gesamten Phase um den Kreislaufstillstand empfohlen	Kapnographie soll routinemäßig zur Überprüfung der korrekten Tubuslage und zum Monitoring der Beatmungsfrequenz eingesetzt werden
Adrenalin	Adrenalin wird vor der dritten Defibrillation verabreicht, dann alle 3-5 Min.	Adrenalin wird gemeinsam mit Amiodaron nach der dritten Defibrillation bei KF/VT gegeben	wie in 2010
Atropin	Konnte bei Asystolie oder PEA in Erwägung gezogen werden	Wird bei Asystolie und PEA nicht mehr empfohlen	nicht mehr empfohlen
Therapeutische Hypothermie	Nur bei KF/VT Die Patienten wurden 12–24 h auf 32–34°C gekühlt	Wird für alle Formen des Herzkreislaufstillstandes empfohlen	Eine Temperatur von 36°C statt wie bisher 32–34 °C anzustreben
Koronarangiographie und PCI	Keine Empfehlung	Der Nutzen einer PCI bei reanimierten Patienten mit Eigenkreislauf wird betont	Vordringliche PCI bei reanimierten Patienten mit vermutet kardialer Ursache wird noch stärker betont
LT: Larynxtubus; LMA: Larynxmaske; J: Joule; CPR: kardiopulmonale Reanimation; IO: intraossär; IV: intravenös; ET: endotracheal; Pet CO ₂ : endtidale Kohlenstoffdioxid Partialdruck; Min: Minuten; KF/VT: Kammerflimmern/ Ventrikuläre Tachykardie; PEA: Pulslose Elektrische Aktivität; h: Stunden; C: Celsius; PCI: perkutane Koronarintervention.			

1.4 Ziele und Fragestellungen

Unter der Annahme, dass regelmäßige evidenzbasierte Überarbeitungen der Reanimationsleitlinien darauf abzielen, die Behandlungsqualität und die Überlebensrate von prähospital reanimierten Patienten zu verbessern, wurde für die vorliegende Untersuchung die Hypothese entwickelt, dass wenn die ERC-Leitlinie zur kardiopulmonalen Reanimation mit eben dieser Verbesserung der Behandlungsqualität einhergeht, eine Optimierung des Behandlungserfolges anhand der Überlebensrate der im Deutschen Reanimationsregister (DRR) eingeschlossenen Patienten von 2006 bis 2020 über die Jahre und Leitlinienperioden identifiziert und aufgezeigt werden könnte. Ebenso könnten die erhobenen DRR-Daten auch die Auswirkungen der wichtigsten Änderungen in den ERC-Leitlinien aufzeigen und verdeutlichen [23,24].

Damit könnten dann Faktoren identifiziert werden, die mit einem besseren Behandlungsergebnis im Rahmen der prähospitalen kardiopulmonalen Reanimation assoziiert sind. Vor diesem Hintergrund wurden folgende Fragestellungen in der vorliegenden Untersuchung anhand der Daten des Deutschen Reanimationsregisters nachgegangen:

- (1) Kann eine Verbesserung des Behandlungsergebnisses nach prähospitaler kardiopulmonaler Reanimation mittels eines Periodenvergleiches der Patientenkollektive der einzelnen Leitlinienzeiträume nachgewiesen werden?
- (2) Können epidemiologische Veränderungen (z.B. Alter, Geschlecht) und Reanimations-spezifische Faktoren (z.B. Initialrhythmus) mittels eines Periodenvergleiches der Patientenkollektive nachgewiesen werden?
- (3) Kann eine Veränderung der Häufigkeit von Reanimations-assoziierten Maßnahmen (z.B. Zugangswege für Medikamentenapplikationen, Atemwegssicherung) mittels eines Periodenvergleiches der Patientenkollektive nachgewiesen werden?
- (4) Bestehen beobachtete und nicht-beobachtete Unterschiede auch dann noch, wenn eine Adjustierung der Patientengruppen mittels Matched-Pair-Analyse durchgeführt wird?
- (5) Lässt sich mittels einer binären logistischen Regression der Einfluss von bestimmten Maßnahmen auf das Überleben nachweisen?

1.5 Ethikvotum

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Nr. 2020-1213). Des Weiteren wurde die Studie vom Wissenschaftlichen Beirat des DRR genehmigt (Nr. 2021-02).

2 Publierte Originalarbeit

Development of the epidemiology and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest using data from the German Resuscitation Register over a 15-year period (EpiCPR study). Hubar I, Fischer M, Monaco T, Gräsner JT, Westenfeld R, Bernhard M. Resuscitation 2023, 182:1-7

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.11.014>

Pubmed ID: 36423737

Impact Factor: 6,251 (Stand 2021)



Available online at ScienceDirect

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation

Clinical paper

Development of the epidemiology and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest using data from the German Resuscitation Register over a 15-year period (EpiCPR study)



Iryna Hubar^a, Matthias Fischer^b, Tobias Monaco^a, Jan-Thorsten Gräsner^c, Ralf Westenfeld^d, Michael Bernhard^{a,*}

Abstract

Background: Sudden cardiac arrest is a relevant problem with a significant number of deaths in Europe.

Aim: Using data from the German Resuscitation Register (GRR), we examined changes in epidemiology and therapeutic interventions over a 15-year period in order to identify key factors contributing to favourable outcome in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patients.

Methods: GRR data were analysed in 5-year periods (2006–2010 vs 2011–2015 vs 2016–2020) representing changes in the European Resuscitation Council (ERC) guidelines. Group comparison of OHCA patients was made for epidemiological and resuscitation-associated factors. Endpoints included 30-day survival and hospital discharge with a good neurological outcome (CPC 1,2). Matched-pair analysis compared outcomes, and multivariate binary logistic regression analysis identified variables with effects on survival.

Results: A total of 42,997 GRR patients were studied (2006–2010: n = 3,471, 2011–2015: n = 16,122, 2016–2020: n = 23,404). Proportion of patients over 80 years, use of intraosseous (IO) access and supraglottic airway devices, rate of bystander CPR, and the proportion of telephone CPR increased over the study period. The 30-day survival, and hospital discharge rates with CPC1/2 were unchanged. After adjusting cohorts using matched pairs, a higher CPC1,2 rate was observed (8.8 vs 10.2%, $p < 0.03$). Logistic regression analysis showed that IO and SAD had an unfavourable impact on outcome.

Conclusion: Despite a significant increase in bystander and telephone CPR rates, no improvement in 30-day survival and hospital discharge rate with CPC1,2 was observed. Initial rhythm (VF/VT), cardiac and hypoxic cause of CA, bystander CPR and IV access were identified as factors associated with a favourable neurological outcome.

Keywords: Out-of-hospital cardiac arrest, German Resuscitation Registry

Introduction

To date, despite continuous introduction of advanced technologies and treatment procedures, survival of patients after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) remains a major challenge across the world^{1–3}. The European Resuscitation Council (ERC) guidelines on cardiopulmonary resuscitation (CPR) serve as key recommendations. Assuming that regular evidence-based revisions of clinical guidelines aim to provide opportunities to improve the treatment

quality of OHCA patients, in this study we analysed the data collected in the German Resuscitation Registry (GRR) from 2006 to 2020 and the main changes in the ERC guideline recommendations^{4–5}. Numerous studies on the epidemiology of OHCA in different countries report a poor prognosis after CPR and low survival to hospital discharge rates^{6–8}. Sasson et al.⁹ evaluated in a systematic review and meta-analysis the data from 79 studies involving 142,740 OHCA patients and showed that pooled survival rate to hospital discharge remained stable at around 8% for almost 30 years. The European Registry of Cardiac Arrest (EuReCa)-ONE study of

* Corresponding author at: Emergency Department, University Hospital of Duesseldorf, Heinrich Heine University, Moorenstrasse 5, 40225 Duesseldorf, Germany.

E-mail address: Michael.Bernhard@med.uni-duesseldorf.de (M. Bernhard).

<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.11.014>

Received 1 July 2022; Received in Revised form 22 October 2022; Accepted 10 November 2022

0300-9572/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

10,682 OHCA patients in 27 countries reports a comparable 30-day survival rate of 10%¹⁰. In the three-month EuReCa-TWO study of the data collected in 29 European countries including 25,171 patients, about 33% regained a return of spontaneous circulation (ROSC), and additionally only 8% were discharged from hospital alive¹¹. It is well established that early recognition of CA, timely performed CPR, early defibrillation and efficient post-resuscitation care are the most significant influential predictors of a favourable neurological outcome after OHCA¹². We hypothesized that over the years there should be evidence of treatment success due to changes in guidelines for CPR. Furthermore, it should be possible to identify factors that are associated with better outcome. Therefore, we aimed to investigate the epidemiological changes in OHCA patients using the GRR data, and to analyse predictors leading to a neurologically favourable outcome and higher survival rate. The results will provide additional important insights for the health care systems and emergency medical service (EMS).

Methods

German Resuscitation Register

The GRR is an important quality management tool which documents and evaluates resuscitation measures and emergency care and provides physicians and emergency responders with information about the quality of structures, processes and treatment outcomes¹³. Recorded in accordance with Utstein recommendations, the GRR data also allow comparing national performance with other European registries and contribute to improving survival rates after OHCA^{14–15}. The data are reported by EMS staff on a voluntary basis, and the validity of anonymized data is approved by chief medical officers.

Ethics approval

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Heinrich Heine University, Duesseldorf, Germany (No. 2020-1213). The study was additionally approved by the Scientific Advisory Board of the GRR (No. 2021-02).

Data collection

We examined the GRR data in three 5-year intervals (2006–2010 vs 2011–2015 vs 2016–2020) representing different ERC guideline periods. All age groups and causes of OHCA were included without reference to whether CPR was commenced by trained EMS personnel or by first responders and irrespective of the quality of measures taken. Data assignment and evaluation excluded individual patient reference. Not included were the cases with incomplete documentation on epidemiological aspects, therapeutic measures or predetermined endpoints of the outcome. Group comparisons were descriptively analysed by age, gender, initial rhythm, out-of-hospital measures performed, bystander and telephone CPR, and various treatment outcomes (survival within 24 hours, 30-day survival/hospital discharge rate, and discharge with a good neurological outcome (cerebral performance category, CPC 1,2)). The following analytic parameters were also included: aetiology of CA (e.g., cardiac, hypoxic, traumatic), out-of-hospital medication administered (e.g., epinephrine, amiodarone, atropine, sodium bicarbonate), routes of drug access (e.g., intravenous, intraosseous, endotracheal), airway management (e.g., supraglottic airway, endotracheal intubation of the trachea).

Endpoints

Discharge with a good neurological outcome (CPC1,2) was chosen as the primary endpoint. Secondary endpoints were as follows: ROSC, survival within 24 hours and 30-day survival/hospital discharge.

Statistical analysis

The data were processed using Excel 2011 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and IBM SPSS Statistics version 26 (IBM, Armonk, NY, USA). The significance of differences in the data between the periods were analysed using t-test for continuous data and the χ^2 -test for categorical variables, with significance level defined as $p < 0.05$. In order to analyse how the investigated factors influenced the outcome in the comparing periods we calculated odds ratios (OR) with confidence intervals set at 95% (95%CI). Since no considerable positive outcome was observed in this descriptive statistical analysis, we addressed to matched-pair analysis using the software PairMatcher. For each patient in the first period, we searched for a partner in the third period considering the following matching characteristics: age (>80 years, between 18 and 65 years, and < 18 years), gender, aetiology of CA (cardiac cause, cardiac/unknown cause, hypoxic cause, traumatic cause), initial cardiac rhythm (ventricular fibrillation/ventricular tachycardia (VT/VF), asystole, pulseless electrical activity (PEA)), OHCA witnessed by emergency physician or ambulance service, OHCA in physician's office or public place, OHCA in a place of residence, OHCA in a nursing home (Table 2). Patients without matching partner were excluded. Since the database contained a lot more patients with matching characteristics in the third period, we used the proportion 1:2 in the analysis. The aforementioned statistical calculations were repeated for comparison of these two periods. Further, we applied multivariate binary logistic regression analysis to find variables with good prognostic relevance. For the included categories of variables (Table 3), the calculations of regression coefficients, odds ratios with confidence intervals were made. On the basis of regression coefficients, we deduced the influencing factors and determined their effect on the dependent variable, namely a good neurological outcome CPC1,2. The quality of the calculated regression model is determined with Nagelkerke R².

Results

Descriptive statistics

The GRR database includes a total of 128,304 OHCA cases in the period between 2006–2020. Having omitted cases with incomplete data, we obtained 42,997 cases (33.5%) for the detailed analysis by grouping them into the three 5-year periods: 2006–2010: $n = 3,471$, 2011–2015: $n = 16,122$, 2016–2020: $n = 23,404$. All patients included in the GRR study had been resuscitated. Over the study period, we observed a slight increase in EMS response time which is an important predictor for prognosis. The percentage of EMS teams that arrived on the place in less than 8 minutes decreased (74 vs 72 vs 72%, $p = 0.007$), while the proportion of patients who received the first defibrillation during this time period rose significantly (22 vs 28 vs 29%, $p < 0.001$). Time to first adrenaline injection slightly increased.

Demographics and patient characteristics (Table 1) show that in each period mean age of patients and gender proportion were unchanged. However, there was a significant growth in the proportion of patients over 80 years. As for the causes of OHCA, the car-

Table 1 – Demographic characteristics and treatment outcome.

Time periods	2006–2010	2011–2015	2016–2020	p-value
Number of OHCA [n]	3,471	16,112	23,404	
Patients characteristics				
Age (mean, years) ($\pm$ SD)	68 $\pm$ 17	69 $\pm$ 17	69 $\pm$ 17	0.874
Age > 80 [n, (%)]	847 (24)	4,492 (28)	7,110 (30)	<0.001
Age 66–80 [n, (%)]	1,393 (40)	5,972 (37)	8,203 (35)	<0.001
Age 18–65 [n, (%)]	1,183 (34)	4,534 (34)	7,817 (33)	0.427
Age < 18 [n, (%)]	48 (1)	223 (1)	274 (1)	0.284
Gender (male) [n, (%)]	2,269 (65)	10,457 (65)	15,380 (66)	0.690
Cardiac origin [n, (%)]	2,042 (59)	10,273 (64)	14,552 (62)	<0.001
Hypoxia [n, (%)]	302 (8)	1,705 (11)	3,120 (13)	<0.001
Trauma [n, (%)]	117 (3)	542 (3)	742 (3)	0.531
Out-of-hospital time intervals				
EMS response time [min:sec]	6:20 $\pm$ 3:27	6:37 $\pm$ 3:49	6:38 $\pm$ 3:38	<0.001
First EMS arrival % $\leq$ 8 min, [n, %]	2,235 (74)	9,412 (72)	13,796 (72)	0.007
Time to CPR [min:sec]	7:58 $\pm$ 6:18	7:58 $\pm$ 6:44	7:22 $\pm$ 7:02	0.002
Time to defibrillation [min:sec]	15:34 $\pm$ 11:34	15:01 $\pm$ 12:04	15:06 $\pm$ 12:32	0.277
First defibrillation % $\leq$ 8 min, [n, %]	187 (22)	1,126 (28)	1,535 (29)	<0.001
Time to adrenaline [min:sec]	14:44 $\pm$ 8:07	15:25 $\pm$ 9:12	15:57 $\pm$ 9:38	<0.001
Time till ROSC [min:sec]	25:40 $\pm$ 14:33	25:08 $\pm$ 14:32	25:01 $\pm$ 14:42	0.172
Witnessed status				
Bystander CPR (yes) [n, (%)]	442 (13)	4,578 (28)	9,286 (40)	<0.001
Telephone CPR (yes) [n, (%)]	22 (0.6)	1,730 (11)	5,229 (22)	<0.001
Location of CA				
Home [n, (%)]	2,276 (66)	10,082 (63)	14,886 (64)	0.024
Public place [n, (%)]	696 (20)	3,438 (21)	4,750 (20)	0.739
First rhythm				
ECG Rhythm, PEA/Asystole [n, (%)]	2,204 (64)	11,709 (72)	17,802 (76)	<0.001
ECG Rhythm, VF/VT [n, (%)]	864 (25)	3,995 (25)	5,349 (23)	0.008
Airway management, drug administration				
Mechanical CRP devices [n, (%)]	311 (9)	1,673 (10)	2,626 (11)	<0.001
Feedback devices [n, (%)]	143 (4)	771 (5)	4739 (20)	<0.001
Airway management, ETI [n, (%)]	2,977 (86)	11,151 (69)	14,790 (63)	<0.001
Airway management, SAD only [n, (%)]	0	2,766 (17)	4,986 (21)	<0.001
IV access [n, (%)]	3,055 (88)	13,816 (86)	20,088 (86)	<0.001
IO access [n, (%)]	99 (3)	1,834 (11)	4,050 (17)	<0.001
ET access	241 (7)	61 (0.4)	35 (0.2)	<0.001
Medication				
Adrenaline [n, (%)]	2,834 (82)	12,457 (77)	17,946 (77)	<0.001
Amiodarone [n, (%)]	825 (24)	3,458 (21)	4,232 (18)	<0.001
Atropine [n, (%)]	1,182 (34)	1,375 (9)	1,188 (5)	<0.001
Sodium bicarbonate [n, (%)]	322 (9)	601 (4)	645 (3)	<0.001
Post-resuscitation care				
Temperature management [n, (%)]	328 (20)	2,484 (32)	3,293 (29)	<0.001
PCI [n, (%)]	305 (18)	2,609 (33)	4,159 (37)	<0.001
Outcomes				
ROSC ever [n, (%)]	1,540 (44)	7,239 (45)	10,566 (45)	0.390
Hospital admission, with ROSC [n, (%)]	1,348 (39)	6,183 (38)	8,590 (37)	0.015
24-hour survival rate [n, (%)]	867 (25)	4,075 (25)	5,608 (24)	0.191
30-day survival or hospital discharge [n, (%)]	482 (14)	2,257 (14)	3,088 (13)	0.262
Hospital discharge with CPC 1,2 [n, (%)]	314 (9)	1,667 (10)	2,354 (10)	0.063
Hospital discharge with CPC 3,4 [n, (%)]	126 (4)	307 (2)	400 (2)	<0.001

OHCA: out-of-hospital cardiac arrest; CPR: cardio-pulmonary resuscitation; PEA: pulseless electrical activity; VF/VT: ventricular fibrillation/ventricular tachycardia; ETI: tracheal intubation; SAD: supraglottic airway devices; IO: intraosseous; IV: intravenous; ET: endotracheal; PCI: percutaneous coronary intervention; ROSC: Return of Spontaneous Circulation; CPC: cerebral performance category.

diac and hypoxic etiologies tended to increase. While the incidence of VF/VT as the initial rhythm remained almost steady, the proportion of non-shockable rhythms rose considerably. The rate of bystander CPR grew (13 vs 28 vs 40%, $p < 0.001$). Similarly, there was a significant increase in telephone CPR (1 vs 10 vs 22%, $p < 0.001$). With respect to routes for drug administration, a slight decrease was observed in the use of intravenous (IV) access (88 vs 85.7 vs

85.8%, $p < 0.05$), whereas the use of intraosseous (IO) access increased over time (3 vs 11 vs 17%, $p < 0.001$). A similar rising tendency was observed regarding the airway management using supra-glottic airway devices (SAD) (0 vs 30 vs 38%, $p < 0.001$). With each 5-year period the use of amiodarone, epinephrine, atropine and sodium bicarbonate notably decreased (Table 1). With regard to postresuscitation care as a vital link in the chain of survival, the

Table 2 – Matched-pair analysis and outcome.

Variable	2006–2010	2016–2020	CHI ² /t-test	Odds Ratio [95%CI]
VF/VT [n, (%)]	785 (25)	1,570 (25)	1.0	1.0 [0.90; 1.10]
Asystole [n, (%)]	1,676 (53)	3,352 (53)	1.0	1.0 [0.91; 1.08]
Cardiac cause of CA [n, (%)]	1,986 (63)	3,972 (63)	1.0	1.0 [0.91; 1.09]
Cardiac + unknown CA [n, (%)]	2,674 (85)	5,348 (85)	1.0	1.0 [0.88; 1.12]
Hypoxia [n, (%)]	258 (8)	516 (8)	1.0	1.0 [0.85; 1.16]
Trauma [n, (%)]	61 (2)	122 (2)	1.0	1.0 [0.73; 1.36]
Witnessed status by emergency physician or EMS [n, (%)]	198 (6)	396 (6)	1.0	1.0 [0.83; 1.19]
Age > 80 years [n, (%)]	776 (25)	1,552 (25)	1.0	1.0 [0.90; 1.10]
Age 18–65 years [n, (%)]	1,085 (35)	2,170 (35)	1.0	1.0 [0.89; 1.11]
Age < 18 years [n, (%)]	19 (0.6)	38 (0.6)	1.0	1.0 [0.57; 1.73]
Gender (male) [n, (%)]	2,103 (67)	4,206 (67)	1.0	1.0 [0.91; 1.09]
CA in public place or doctor's office [n, (%)]	607 (19)	1,214 (19)	1.0	1.0 [0.89; 1.11]
CA at home [n, (%)]	2,149 (68)	4,298 (68)	1.0	1.0 [0.91; 1.09]
Outcomes				
ROSC [n, (%)]	1,371 (43.5)	2,833 (45.0)	0.183	0.94 [0.86; 1.02]
Hospital admission, with ROSC [n, (%)]	1,204 (38.2)	2,288 (36.3)	0.071	1.08 [0.99; 1.18]
24-hour survival rate [n, (%)]	773 (24.5)	1,518 (24.1)	0.635	1.02 [0.92; 1.13]
30-day survival or hospital discharge [n, (%)]	427 (13.6)	856 (13.6)	0.966	0.99 [0.88; 1.13]
Hospital discharge with CPC 1,2 [n, (%)]	277 (8.8)	642 (10.2)	0.031	0.84 [0.73; 0.98]
Hospital discharge with CPC 3,4 [n, (%)]	111 (3.5)	110 (1.7)	0.001	2.05 [1.57; 2.68]

VF/VT: ventricular fibrillation/ventricular tachycardia; CA: cardiac arrest; EMS: emergency medical services; ROSC: Return of Spontaneous Circulation; CPC: cerebral performance category.

GRR data showed a rising tendency in the use of percutaneous coronary intervention (PCI) and targeted temperature management (TTM).

Outcome

The ROSC rate remained unchanged (44 vs 45 vs 45%, $p = 0.390$) throughout the 15-year period, whereas the number of hospitalized patients with ROSC slightly decreased (39 vs 38 vs 37%, $p = 0.015$). The 24-hour survival rate (25 vs 25 vs 24%, $p = 0.191$), 30-day survival rate (14 vs 14 vs 13%, $p = 0.262$) and hospital discharge with CPC1,2 (9 vs 10 vs 10%, $p = 0.063$) remained steady. The discharge rate with CPC3,4 decreased markedly (4 vs 2 vs 2%, $p < 0.001$) (Table 1).

Matched-pair analysis

Having obtained no tangible evidence of positive outcome after descriptive statistical analysis, we applied a matched-pair analysis for the 1st (2006–2010) vs 3rd (2016–2020) periods with respect to the prespecified factors. The results showed that the ROSC rate, 24-hour survival and 30-day survival/hospital discharge rate were unchanged over the two periods. However, in the 3rd period we observed a statistically significant difference: the proportion of patients with a good neurological outcome increased (CPC1,2: 8.8 vs 10.2%, $p = 0.03$). At the same time, when comparing the results of descriptive vs matched-pair analyses, we observed a similar decreasing tendency in the percentage of patients with a poor neurological outcome (CPC3,4: 4 vs 2%, $p < 0.001$) (Table 2).

Multivariate binary logistic regression analysis

The results of regression analysis show what factors influenced the outcome (Table 3, Supplemental Figure 1). The majority of these factors are statistically significant with $p < 0.05$. The regression coefficients with positive impact on the outcome were as follows:

bystander CPR, initial heart rhythm (VF/VT), cardiac and hypoxic causes of CA, use of amiodarone and IV route of drug administration. Thus, these coefficients considerably increase the likelihood of being discharged from hospital with a good neurological outcome CPC1,2. On the other hand, such variables as asystole, traumatic cause of CA, use of IO access and SAD were associated with a negative impact on the outcome. The analysis also showed that such factors as gender, telephone CPR had not affected the discharge rate. At the same time, the higher age of patients was associated with a decreased survival. The quality of the model was estimated by Nagelkerke R-square: the closer the value of R-square is to 1, the better the regression prediction is. The current model shows the Nagelkerke R-square 0.43, which is the highest value of all observed models in our study.

Discussion

In this study, we used the GRR data to analyse the epidemiological aspects and the impact of changes in the ERC guidelines on survival rates and quality of treatment of OHCA patients. The recommendations for CPR and emergency care procedures have been regularly revised and modified over years to save more lives and improve the prognosis for reanimated patients (Supplemental Table 1)^{12,16–17}.

Over the last 15 years, the number of reported OHCA cases increased dramatically. It may be explained by the fact that more EMS systems have joined the GRR. However, our retrospective analysis showed that in spite of the growth of bystander and telephone CPR and anticipated benefits of guideline updates, the 30-day survival rate and the percentage of patients with a good neurological outcome remained invariable for the given period. When comparing different registries, we observed significant differences in

Table 3 – Multivariate logistical regression analysis Outcome measure “Discharge with a good neurological outcome CPC 1,2”.

Variable	Category	Regression coefficient B	Standard error	p-value	Exp (B), [95%CI]
Initial rhythm	VF/VT*	+0.863	0.055	<0.001	2.37 [2.13; 2.64]
	Asystole/PEA*	–1.204	0.060	<0.001	0.30 [0.27; 0.34]
Presumed aetiology of CA	Cardiac*	+0.490	0.069	<0.001	1.63 [1.43; 1.87]
	Cardiac + unknown*	–0.342	0.102	0.001	0.71 [0.58; 0.87]
	Hypoxia*	+0.234	0.100	0.020	1.26 [1.04; 1.53]
	Trauma*	–1.521	0.189	<0.001	0.22 [0.15; 0.32]
Witnessed status	EMS witnessed*	+0.729	0.064	<0.001	2.07 [1.83; 2.35]
	Bystander CPR*	+0.250	0.048	<0.001	1.28 [1.17; 1.41]
	Telephone CPR*	–0.061	0.060	0.314	0.94 [0.84; 1.06]
Gender	Male*	+0.016	0.045	0.727	1.02 [0.93; 1.11]
Time period	Reference = 2006–2010				
	2011–2015	–0.078	0.079	0.320	0.93 [0.79; 1.08]
	2016–2020	–0.134	0.080	0.092	0.88 [0.75; 1.02]
Airway management	ETI*	–0.621	0.060	<0.001	0.54 [0.48; 0.61]
	SAD only*	–1.109	0.079	<0.001	0.33 [0.28; 0.39]
Route of drug administration	IV*	+1.285	0.081	<0.001	3.61 [3.09; 4.23]
	IO*	–0.163	0.069	0.018	0.85 [0.74; 0.97]
Age (years)	Reference = ≤60 years				
	61 - <71 years	–0.359	0.053	<0.001	0.70 [0.63; 0.78]
	71 - <81 years	–0.706	0.053	<0.001	0.49 [0.45; 0.55]
	81 - <91 years	–1.243	0.066	<0.001	0.29 [0.25; 0.33]
	≥ 91 years	–1.802	0.150	<0.001	0.17 [0.12; 0.22]
Medication	Amiodarone*	+0.484	0.052	<0.001	1.62 [1.47; 1.80]
Amount of epinephrine	Reference = no epinephrine				
	<2 mg	–0.761	0.057	<0.001	0.47 [0.42; 0.52]
	2 - <4 mg	–1.544	0.058	<0.001	0.21 [0.19; 0.24]
	4 - <6 mg	–2.372	0.075	<0.001	0.09 [0.08; 0.11]
	6 - <8 mg	–2.754	0.100	<0.001	0.06 [0.05; 0.08]
	≥8 mg	–3.311	0.095	<0.001	0.04 [0.03; 0.04]
Pre-emergency status (PES)	Reference = ?/with relevant disease (3,4)				
	Without prior disease	+0.408	0.066	<0.001	1.50 [1.32; 1.71]
	With minor disease	+0.293	0.048	<0.001	1.34 [1.22; 1.47]
Location of arrest	Reference = ?/others				
	Home	–0.480	0.043	<0.001	0.618 [0.57; 0.67]
	Nursing home	–1.168	0.110	<0.001	0.311 [0.25; 0.39]
EMS Reponse Time	Reference = 0 to 2.99 min				
	3 to 5.99 min	0.060	0.061	0.331	1.06 [0.94; 1.20]
	6 to 8.99 min	–0.061	0.064	0.344	0.94 [0.83; 1.07]
	9 to 11.99 min	–0.304	0.072	<0.001	0.74 [0.64; 0.85]
	12 to 14.99 min	–0.379	0.096	<0.001	0.68 [0.58; 0.83]
	≥ 15 min	–0.260	0.123	0.034	0.77 [0.61; 0.98]

* = Reference = all others; ? = unknown; VF/VT: ventricular fibrillation/ ventricular tachycardia; PEA: pulseless electrical activity; CA: cardiac arrest; CPR: cardio-pulmonary resuscitation; ETI: tracheal intubation; SAD: supraglottic airway devices; IO: intraosseous; IV: intravenous.

survival rates from OHCA. Studies demonstrated the increased survival rate of OHCA patients^{18–21}. The Aus-ROC Epistry study reported a survival of 12%²². In Pan-Asian registry the rate of survival was less than 8% (less than 3% with a good neurological outcome)²³. Evidently, the data of retrospective analyses in the aforementioned studies vary significantly due to differences in EMS systems, the level of CPR training, community awareness, or availability of AEDs. Over the given period, the rapid development of smart technologies, the use of apps and social media for data localization, dispatcher-guided resuscitation and defibrillation as well as

introduction of training programs and activities for different age groups (e.g. BLS, ALS, Kids Save Lives Day, World Restart a Heart Day) increase social awareness about the crucial importance of first aid in case of CA, shorten CPR-free interval and consequently improve public health^{24–27}. Equally important for the analysis were epidemiological differences. For the last decades, the improved preventive measures have led to the greater longevity of population. As a result, the number of OHCA patients over 80 years, who presumably have more comorbidities, has increased and may have influenced the survival rate. Undoubtedly, initial rhythm has a

significant impact on the outcome. In the given period we observed a considerable growth of asystole and a steady decrease of VF/VT, which might explain no progress in the survival rates. In our retrospective analysis of the GRR data we applied unselected cohort comparison of 5-year periods. It showed that survival until hospital discharge after 30 days has not changed over the years with 13–14%. Thus, we aimed to further analyse the matched pairs in the 1st vs 3rd periods with respect to prespecified factors. The results in groups of patients with similar influencing factors showed that the rate of survival with a better neurological outcome in the 3rd period significantly increased (Table 2). To eliminate this discrepancy, we analysed the logistic regression in a statistical workup and tried to identify factors associated with positive or negative impact on survival. According to multivariate logistic analysis, bystander CPR is associated with better survival rate. The 2015 ERC Guidelines determine bystander CPR as one of the major measures to enhance survival with a favourable neurological outcome after OHCA¹². The CPR parameter varies considerably throughout Europe. In the (EuReCa)-TWO study report the overall bystander CPR rate accounts for 58%, ranging from the lowest 13% in Serbia to the highest 82% in Norway¹¹. A Danish study from 2001–2010 documented an improved 30-day survival from 3.5 to 10.8% related to the increased bystander CPR (21.1 vs 44.9%)¹⁸. The GRR database shows a significant growth of bystander CPR from 13 to 40% over a 15-year period, which should have resulted in better outcome for OHCA patients. However, this was not found. We presumed that probably there might have been some parameters which hindered the better survival rate of OHCA patients. In our study we also observed the growing frequency in the use of SAD which was recommended in 2005 ERC guidelines as an alternative to tracheal intubation (ETI) during OHCA¹⁶. Over the 15-year period, the recommendations remained consistent regarding ETI as the most reliable approach when conducted by highly skilled individuals. Our regression analysis showed better survival rates with CPC 1,2 when ETI was applied. At the same time, although SAD only was not associated with a good neurological outcome in our analysis, its use is justified depending on the skills of rescuers and patient individual factors.

Another important factor that presumably might contribute to the improved survival rate of OHCA patients is the choice of the route of drug administration. We found that over the study period the ERC guidelines recommend IO access as an acceptable alternative to peripheral IV access for treating OHCA patients¹⁶. The descriptive analysis of the registry data demonstrated a significant increase in the use of IO and a slight decrease in the use of IV access. However, the regression analysis showed that the use of IV access is associated with the chances of a favourable neurological outcome.

An important recommendation in the 2010 and 2015 ERC guidelines dealt with post-resuscitation care as a vital measure for survival. It included urgent coronary catheterisation, PCI following OHCA in case of cardiac cause, as well as targeted temperature management and follow-up care. The registry analysis of the impact of post-resuscitation care on the outcome in the study by Gräsner et al.²⁸, which covers the period between 2004–2010, underlines the benefit of PCI for a good neurological outcome. At the same time, the significance for mild therapeutic hypothermia as an independent predictor for a favourable neurological outcome was not revealed statistically. In the current study we observed a rising tendency in the use of PCI and mild therapeutic hypothermia which obviously was beneficial after successful resuscitation and contributed to obtaining better outcome.

Limitations

Taking into consideration that this study was based on the data from the GRR, which operates on a voluntary basis and not all EMS in Germany participate in the database collection, there might be some limitations in data selection and submission of detailed follow up information including in-hospital treatment and long-term outcome. Since the number of OHCA cases reported in the GRR has been constantly increasing over years, we operated a much bigger dataset in the analysis of the years 2016–2020 compared to the previous years, which might have limited representativeness for the whole study period. Moreover, similarly to other OHCA registries, there might have been inaccuracy of recording and missing parameters which could misrepresent the data and affect the completeness of the analysis^{29–30}. Furthermore, it was hardly possible to estimate the quality of CPR which has been recommended as basic life support guideline (e.g., ventilation, frequency and depth of chest compression) and has had a significant impact on the outcome^{31–32}. We can only assume that the recommendations have been implemented properly. In addition, the factor of time for ambulance response or commencement of CPR as well as the impact of in-hospital treatment on the outcome of OHCA patients require more detailed consideration. Although there has been no fundamental change in the guidelines concerning the use of IO access as an alternative form of drug administration, according to the GRR data, the frequency of its use has increased significantly and this change may well have an effect on the outcome as demonstrated in our analysis.

Conclusion

The registry study of the three periods between 2006–2020 revealed a significant increase in the proportion of patients over 80 years, non-shockable rhythms (asystole and PEA), bystander and telephone CPR rates. Although the 30-day survival and hospital discharge rate with CPC1,2 remained steady, the matched-pair analysis of the 1st vs 3rd periods showed that the proportion of patients with a good neurological outcome in the 3rd period increased. Initial rhythm (VF/VT), cardiac and hypoxic cause of CA, bystander CPR and IV access were associated with favourable neurological outcome.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest. JTG, MF are member of the Steering Committee of the German Resuscitation Registry.

CRediT authorship contribution statement

Iryna Hubar: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Data curation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization. **Matthias Fischer:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Resources, Writing – review & editing. **Tobias Monaco:** Writing – review & editing. **Jan-Thorsten Gräsner:** Writing – review & editing. **Ralf Westenfeld:** Writing – review & editing. **Michael Bernhard:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Data curation, Supervision, Writing – review & editing, Visualization.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.11.014>.

Author details

^aEmergency Department, University Hospital of Duesseldorf, Medical Faculty, Moorenstrasse 5, 40225 Duesseldorf, Germany ^bDepartment of Anesthesiology and Intensive Care, ALB FILS Kliniken, Eichertstraße 3, 73035 Göppingen, Germany ^cDepartment of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Schleswig-Holstein, Medical Faculty, Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel, Germany ^dDepartment of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, University Hospital of Duesseldorf, Medical Faculty, Moorenstrasse 5, 40225 Dusseldorf, Germany

REFERENCES

- Yan S, Gan Y, Jiang N, et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24:61.
- Graesner JT, Herlitz J, Tjelmeland IBM, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2021;161:61–79.
- Kiguchia T, Okubob M, Nishiyamac C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation* 2020;152:39–49.
- Chapman R, Zideman D. Changes to the European Resuscitation Council guidelines for adult resuscitation. *Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care Pain* 2007;7:187–90.
- Sandroni C, Nolan J. ERC 2010 guidelines for adult and pediatric resuscitation: summary of major changes. *Anaesthesiology* 2011;77:220–6.
- McNally B, Robb R, Mehta M, et al. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1.2005–December 31.2010. *Surveillance summaries* 2011;60(8):1–19.
- Hawkes C, Booth S, Chen J, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrests in England. *Resuscitation* 2017;110:133–40.
- Bujak K, Nadolny K, Ładny JR, et al. Epidemiology, management, and survival rate of out-of-hospital cardiac arrest in Upper Silesia, Poland: an Utstein-style report. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2021;17:366–75.
- Sasson C, Rogers M, Dahl J, Kellermann AL, et al. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010;3:63–81.
- Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry. *Resuscitation* 2016;105:188–95.
- Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020;148:218–26.
- Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. *Resuscitation* 2015;2015:1–80.
- Fischer M, Gräsner JT (2013) *Reanimationsregister als QM-Instrument. Qualitätsmanagement im prähospitalen Notfallwesen*. Springer, Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1597-8_30.
- Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein resuscitation registry templates for out-of-hospital cardiac arrest. A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation. *Resuscitation* 2015;96:328–40.
- Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2004;110:3385–97.
- Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005, Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005;67S1:S39–86.
- Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation. *Resuscitation* 2010;2010:1219–76.
- Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013;310:1377–84.
- Nordberg P, Hollenberg J, Herlitz J, Rosenqvist M, Svensson L, et al. Aspects on the increase in bystander CPR in Sweden and its association with outcome. *Resuscitation* 2009;80:329–33.
- Adielsson A, Hollenberg J, Karlsson T, et al. Increase in survival and bystander CPR in out-of-hospital shockable arrhythmia: bystander CPR and female gender are predictors of improved outcome. Experiences from Sweden in an 18-year perspective. *Heart* 2011;97:1391–6.
- Aufderheide TP, Yannopoulos D, Lick CJ, et al. Implementing the 2005 American Heart Association Guidelines improves outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Heart Rhythm* 2010;7:1357–62.
- Beck B, Bray J, Cameron P, Smith K, et al. Regional variation in the characteristics, incidence and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in Australia and New Zealand: Results from the Aus-ROC Epistry. *Resuscitation* 2018;126:49–57.
- Hock Ong ME, Do Shin S, De Souza NNA, et al. Outcomes for out-of-hospital cardiac arrests across 7 countries in Asia: The Pan Asian Resuscitation Outcomes Study (PAROS). *Resuscitation* 2015;96:100–8.
- Lee SY, Hong KJ, Shin SD, et al. The effect of dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation on early defibrillation and return of spontaneous circulation with survival. *Resuscitation* 2019;135:21–9.
- Böttiger BW, Semeraro F, Altemeyer KH, et al. Kids save lives - Schülerschulung in Wiederbelebung. Eine Erfolgsgeschichte für Deutschland und die Welt. *Notfall Rettungsmedizin* 2017;20:91–6.
- Min Tay PJ, Pek PP, Fan Q, et al. Effectiveness of a community based out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) interventional bundle: Results of a pilot study. *Resuscitation* 2020;146:220–8.
- Rea T, Kudenchuk PJ, Sayre MR, et al. Out of hospital cardiac arrest: Past, present, and future. *Resuscitation* 2021;165:101–9.
- Gräsner JT, Meybohm P, Caliebe A, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care* 2011;15:R61.
- Wittwerab MR, Ruknudeen MI, et al. Overcoming challenges of establishing a hospital-based out-of-hospital cardiac arrest registry: accuracy of case identification using administrative data and clinical registries. *Resuscitation* 2021;6:100136.
- McNally B, Stokes A, Crouch A, et al. Cardiac arrest registry to enhance survival. *Ann Emerg Med* 2009;674–83.
- Ong EHM. Improving the quality of CPR in the community. *Singapore Med J* 2011;52:586–91.
- Kramer-Johansen J, Myklebust H, et al. Quality of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with real time automated feedback: a prospective interventional study. *Resuscitation* 2006;71:283–92.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

Im Zeitraum zwischen 2006-2020 wurden insgesamt 128.304 Fälle in der Datenbank des Deutschen Reanimationsregister erfasst. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine Kohorte von 42.997 Fällen (33,5%) für die detaillierte Analyse gewonnen. Auf die einzelnen vorab definierten 5-Jahres-Zeiträume entsprechend der Gültigkeitsdauer der ERC-Leitlinien entfielen: 2006-2010: n=3.471, 2011-2015: n=16.122, und 2016-2020: n=23.404.

3.1.1 Altersverteilung der Studienpopulation

Das Durchschnittsalter über die drei Zeiträume betrug 68 ± 17 vs. 69 ± 17 vs. 69 ± 17 Jahre ($p=0,874$). Während in den Altersgruppen der Patienten jünger als 18 Jahre (1,4 vs. 1,4 vs. 1,2%, $p=0,284$) und der Gruppe 18-65-Jährigen (34 vs. 34 vs. 33%, $p=0,427$) kein signifikanter Unterschied bezüglich des eingeschlossenen Anteiles an allen Patienten beobachtet werden konnte, zeigte die Altersgruppe der 66-80-Jährigen (40 vs. 37 vs. 35%, $p<0,001$) über die drei untersuchten Zeiträume eine sukzessive Abnahme. Der Anteil der Patienten älter als 80 Jahre ist über die Zeiträume signifikant gestiegen (24 vs. 28 vs. 30%, $p<0,001$) (**Abb.1**).

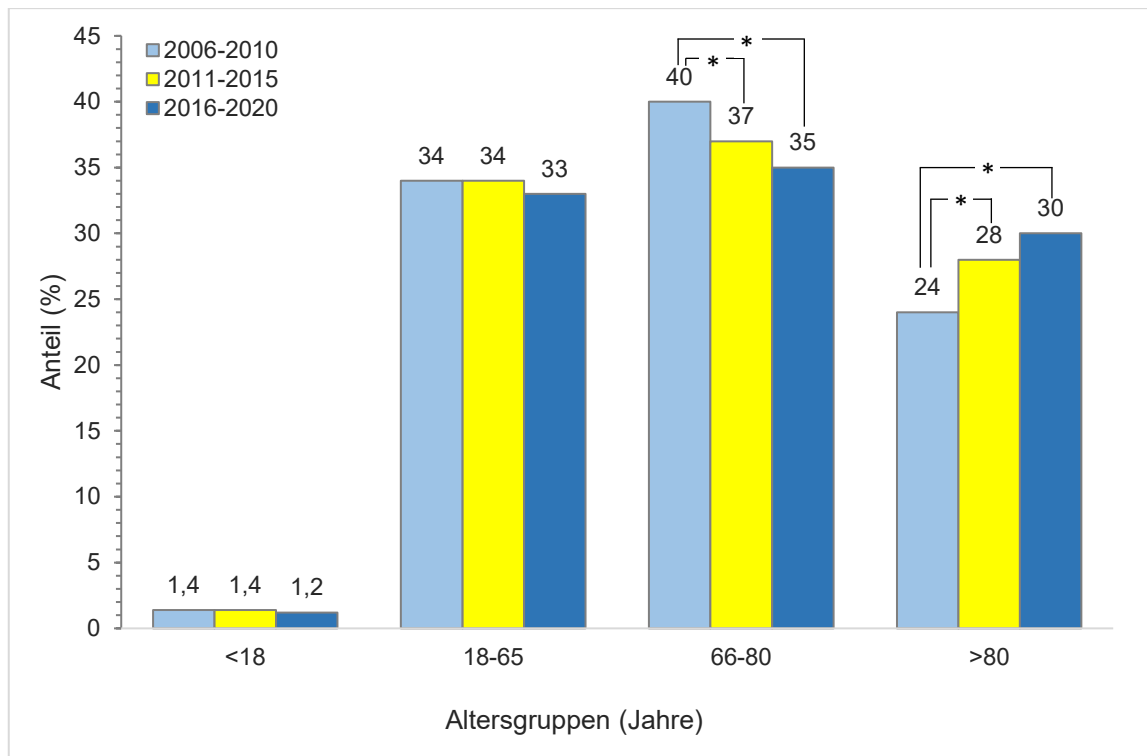


Abb.1: Altersverteilung der Studienpopulation mit prähospitalem HerzKreislaufstillstand in den drei untersuchten Zeiträumen von 2006-2010, 2011-2015 und 2016-2020 des Deutschen Reanimationsregisters. Signifikante Unterschiede (* $p<0,05$) zeigten sich in der Altersgruppe der Patienten mit 66-80 Jahre und >80 Jahre.

3.1.2 Geschlecht

Es wurden in den Gesamtdaten mehr Männer als Frauen reanimiert [Männer: 65% (n=2.269) vs. 65% (n=10.457) vs. 66 % (n=15.380), $p=0,690$], dabei konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechtsverteilung über die Jahre festgestellt werden.

3.1.3 Beobachteter HerzKreislaufstillstand, Laien- und Telefonreanimation

Der plötzliche HerzKreislaufstillstand war in den Gesamtdaten in allen drei Zeitabschnitten gleich häufig ein beobachtetes Ereignis (44 vs. 45 vs. 44%, $p=0,506$). Der Anteil der Laienreanimation bei beobachtetem HerzKreislaufstillstand hat über drei Zeiträume signifikant zugenommen (13 vs. 28 vs. 40%, $p<0,001$). Der Anteil an durchgeführten Telefonreanimationen wies

über die drei untersuchten Zeiträume einen signifikanten Anstieg auf (1 vs. 10 vs. 22%, $p<0,001$) (**Abb.2**).

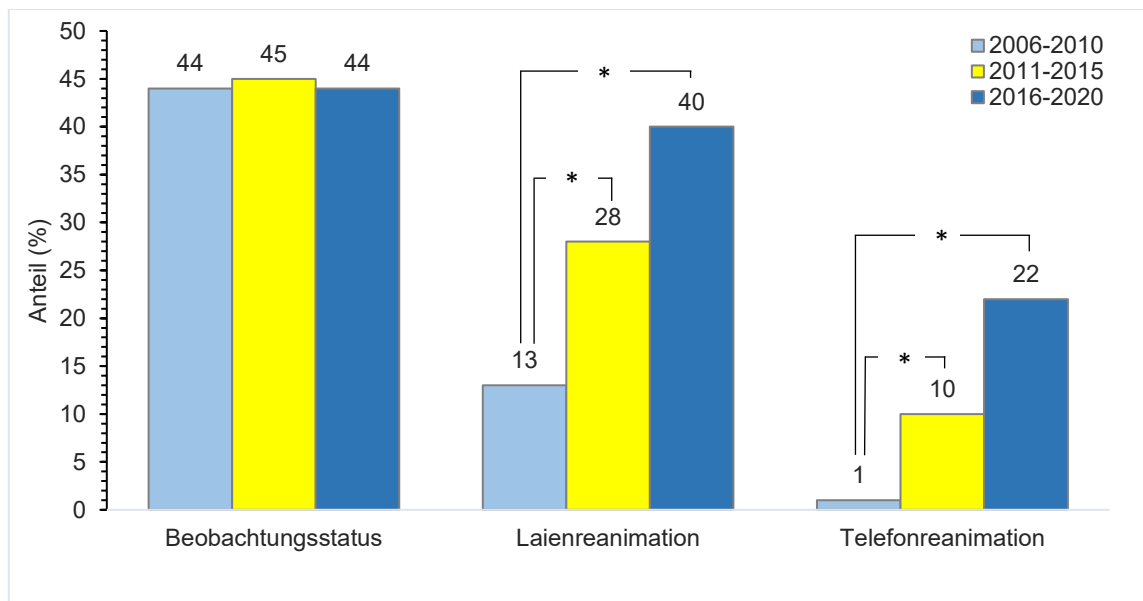


Abb. 2: Beobachtungsstatus, Laien- und Telefonreanimation prähospital reanimierter Patienten in den drei untersuchten Zeiträumen von 2006-2010, 2011-2015 und 2016-2020 des Deutschen Reanimationsregisters. Es zeigt sich einen signifikanten Anstieg ($*p<0,05$) der Laien- und Telefonreanimation.

3.1.4 Ort des Herzkreislaufstillstandes

Zu den häufigsten Orten des plötzlichen Herzkreislaufstillstandes gehört die Wohnung (66 vs. 63 vs. 64%, $p=0,024$), hier ergaben sich nur geringe Unterschiede in der Verteilung. Der zweithäufigste Ort war die Öffentlichkeit oder eine Arztpraxis (20 vs. 21 vs. 20%, $p=0,739$).

3.2 Ursachen des Herzkreislaufstillstands

3.2.1 Kardiale Ursache

Die kardiale Ursache gehört zu den häufigsten Ursachen des Herzkreislaufstillstands mit folgender Verteilung in den drei Untersuchungszeiträumen: 59 vs. 64 vs. 62%. Im dritten Zeitraum (2016-2020)

war die Häufigkeit kardialer Ursachen deutlich höher als im ersten Zeitraum (2006-2010) [OR=0,87 (95 %CI: 0,81; 0,93); p=0,001].

3.2.3 Respiratorische Ursache

Der zweithäufigste Grund des Herzkreislaufstillstands ist eine respiratorische bzw. hypoxische Ursache. Diese Ursache des Herzkreislaufstillstandes zeigte sich im Untersuchungszeitraum steigend (9 vs. 11 vs. 13%). Der Anteil der respiratorischen Ursachen war im dritten Zeitraum (2016-2020) signifikant häufiger, als im ersten Zeitraum (2006-2010) [OR=0,62 (95 %CI: 0,55; 0,70); p<0,001].

3.2.4 Trauma und Ertrinken

Die beiden Ursachen Trauma und Ertrinken zeigten ein konstantes Auftreten über den 15-jährigen Zeitraum mit folgender Verteilung: Traumatologische Ursache (3,4 vs. 3,4 vs. 3,2%, p=0,531) und Ertrinken (0,4 vs. 0,5 vs. 0,5%, p=0,504), ohne Unterschiede in der Verteilung.

3.3 Initial abgeleiteter Rhythmus

Die Verteilung des Initialrhythmus hat sich über die Jahre deutlich verändert, so konnte eine absteigende Tendenz vom KF/VT beobachtet (25 vs. 25 vs. 23%, p<0,007) werden, wohingegen der Anteil von Asystolie/PEA deutlich zugenommen hat (64 vs. 73 vs. 76%). Beim Vergleich vom ersten (2006-2010) vs. dritten Zeitraum (2016-2020), zeigte sich ein signifikant größerer Anteil der Patienten mit Asystolie im dritten Zeitraum [OR=0,55 (95 %CI: 0,51; 0,59); p<0,001].

3.4 Atemwegsmanagement

Über den Beobachtungszeitraum und die drei Leitlinienperioden konnte eine Steigerung in der Anwendung von supraglottischen Atemwegshilfen (0 vs. 30 vs.

38%, $p < 0,001$) nachgewiesen werden. Korrespondierend ist der Anteil von endotrachealen Intubationen deutlich zurückgegangen (86 vs. 69 vs. 63%, $p < 0,001$) (**Abb. 3**).

3.5 Medikamentöse Zugangswege

In unserer Studie wurde ein leichter Rückgang bei der Verwendung des IV-Zugangs beobachtet (88 vs. 86 vs. 86%, $p < 0,001$), während die Verwendung des IO-Zugangs im Laufe der Zeit signifikant zugenommen hat (3 vs. 11 vs. 17%, $p < 0,001$) (**Abb. 3**). Für die Anwendung der endotrachealen Medikamentenapplikation zeigte sich ein deutlicher Rückgang in den Registerdaten (7 vs. 0,4 vs. 0,2%, $p < 0,001$).

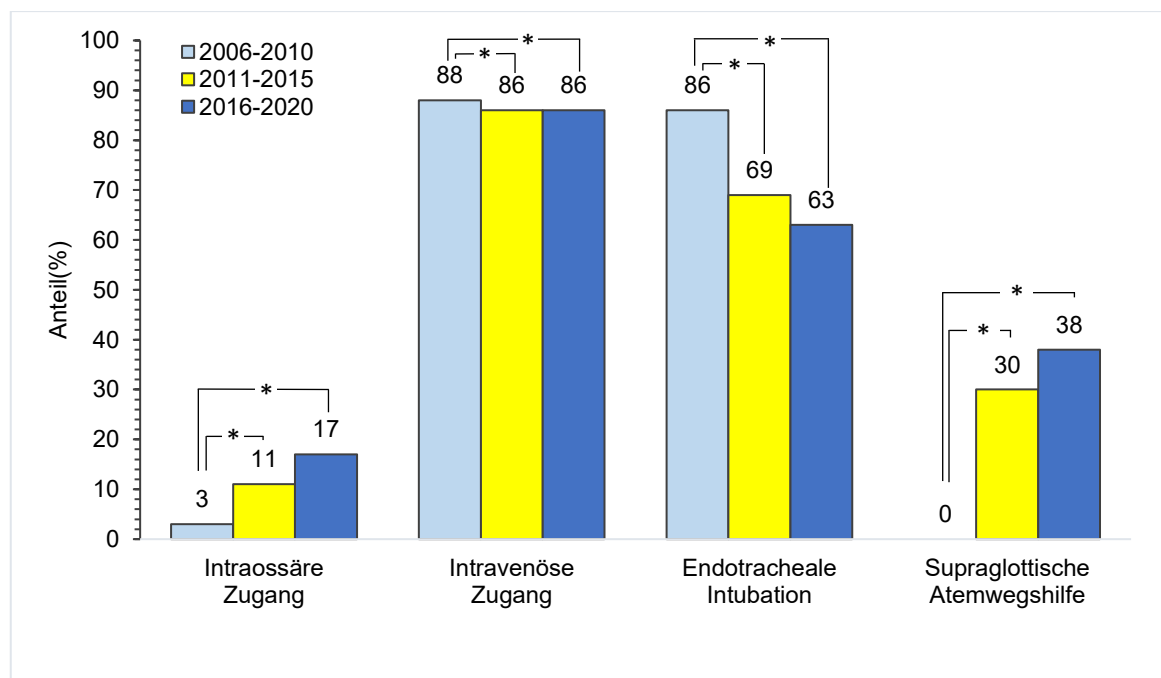


Abb. 3: Medikamentöse Zugangswege und Atemwegsmanagement prähospital reanimierter Patienten in den drei untersuchten Zeiträumen von 2006-2010, 2011-2015 und 2016-2020 des Deutschen Reanimationsregisters. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Steigerung (* $p < 0,05$) in der Verwendung von intraossärem Zugang und Supraglottischer Atemwegshilfe

3.6 Medikamente

Mit jeder 5-Jahres-Periode nahm die Verwendung von Adrenalin, Atropin, Amiodaron und Natriumbicarbonat kontinuierlich ab (**Abb.4**). Der Einsatz von Adrenalin war abnehmend (82 vs. 77 vs. 77%, $p<0,001$). Amiodaron wurde auch im zeitlichen Fortschritt weniger verabreicht (24 vs. 21 vs. 18%, $p<0,001$). Die Anwendung von Atropin hat sich über den 15-jährigen Zeitraum deutlich reduziert (34 vs. 9 vs. 5%, $p<0,001$). Auch die Anwendung von Natriumbicarbonat war in der Analyse über die Zeitperioden rückläufig (9 vs. 4 vs. 3%, $p<0,001$).

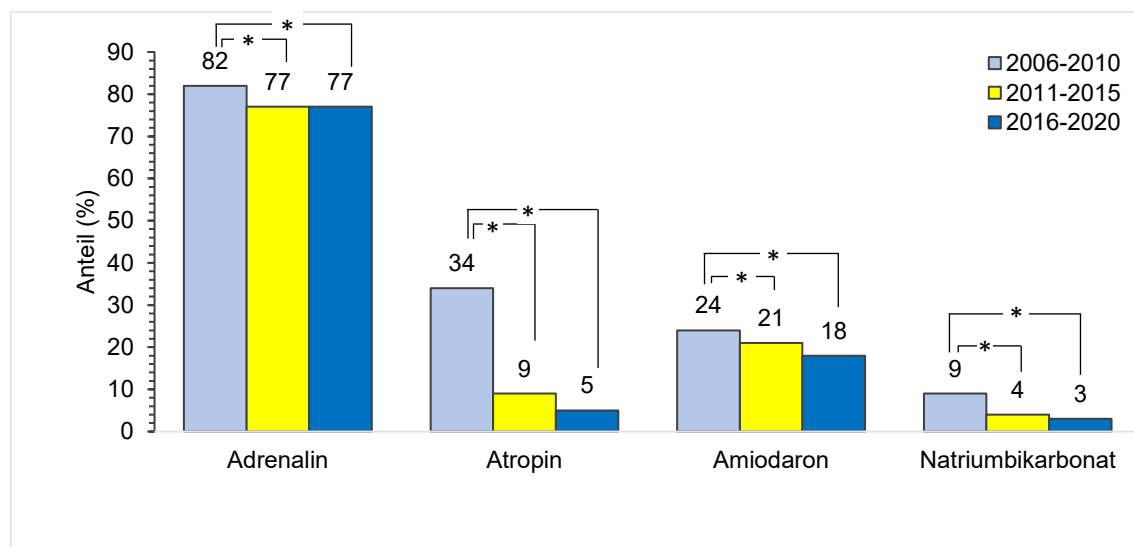


Abb. 4: Medikamente in den drei untersuchten Zeiträumen von 2006-2010, 2011-2015 und 2016-2020 des Deutschen Reanimationsregisters. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter ($*p<0,05$) Rückgang in der Verwendung aller Medikamente in den Folgeperioden.

3.7 Postreanimationsbehandlung

Bezüglich der Postreanimationsbehandlung als entscheidendes Glied in der Überlebenskette zeigten die Registerdaten eine steigende Tendenz beim Einsatz von perkutaner Koronarintervention (18 vs. 33 vs. 37%, $p<0,001$) und therapeutischer Hypothermie (20 vs. 32 vs. 29%, $p<0,001$).

3.8 Behandlungsergebnisse

Die „jemals ROSC“-Rate blieb über den Zeitraum von 15 Jahren unverändert (44 vs. 45 vs. 45%, $p=0,390$), während der Anteil der hospitalisierten Patienten mit ROSC leicht zurückging (39 vs. 38 vs. 37%, $p<0,015$). Während die 24-Stunden-Überlebensrate (25 vs. 25 vs. 24%, $p=0,191$), 30-Tage-Überlebensrate (14 vs. 14 vs. 13%, $p=0,262$) und die Krankenhausentlassung mit CPC 1,2 (9,0 vs. 10,3 vs. 10,1%, $p=0,063$) über den untersuchten Zeitraum ohne statistisch signifikante Veränderung blieben, hat die Entlassungsrate mit CPC 3,4 deutlich abgenommen (3,6 vs. 1,9 vs. 1,7 %, $p=0,001$) (**Abb.5**).

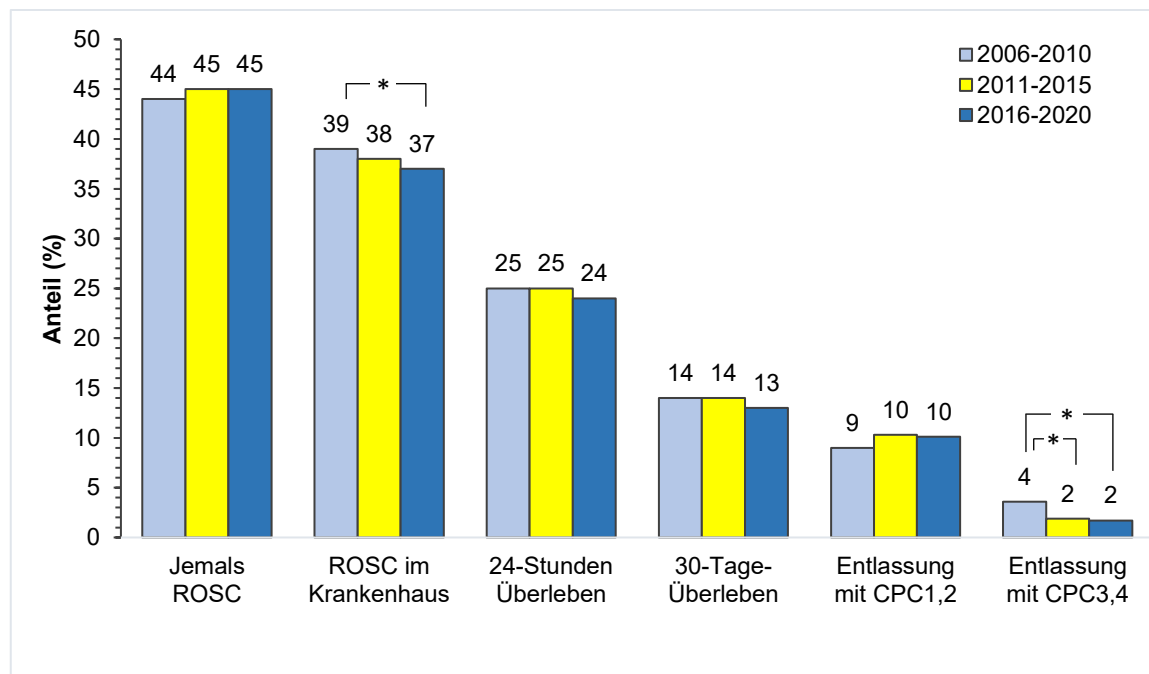


Abb. 5: Behandlungsergebnisse prähospital reanimierter Patienten in den drei untersuchten Zeiträumen von 2006-2010, 2011-2015 und 2016-2020 des Deutschen Reanimationsregisters. Statistisch signifikante Ergebnisse sind mit (* $p<0,05$) gekennzeichnet. ROSC: return of spontaneous circulation, CPC: cerebral performance categories.

3.8.1. Matched-Pair-Analyse

In der deskriptiven statistischen Analyse konnte kein klarer Beweis für die Verbesserung des Behandlungsergebnisses über die Jahre festgestellt werden, so dass nachfolgend eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt und der erste 2006-2010 mit dem dritten Leitlinienzeitraum 2016-2020 verglichen wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass die ROSC-Rate, die 24-Stunden-Überlebensrate und 30-Tage-Überlebensrate/Krankenhausentlassungsrate über die beiden Zeiträume unverändert blieben. In der dritten Periode wurde eine statistisch signifikante Zunahme der Patienten beobachtet, die mit einem guten neurologischen Ergebnis entlassen wurden (CPC 1,2: 8,8 vs. 10,2%, $p=0,031$). Der Anteil der Patienten mit einem schlechten neurologischen Behandlungsergebnis zeigte sich korrespondierend fallend (CPC 3,4: 3,5 vs. 1,7%, $p=0,001$) (**Abb. 6**).

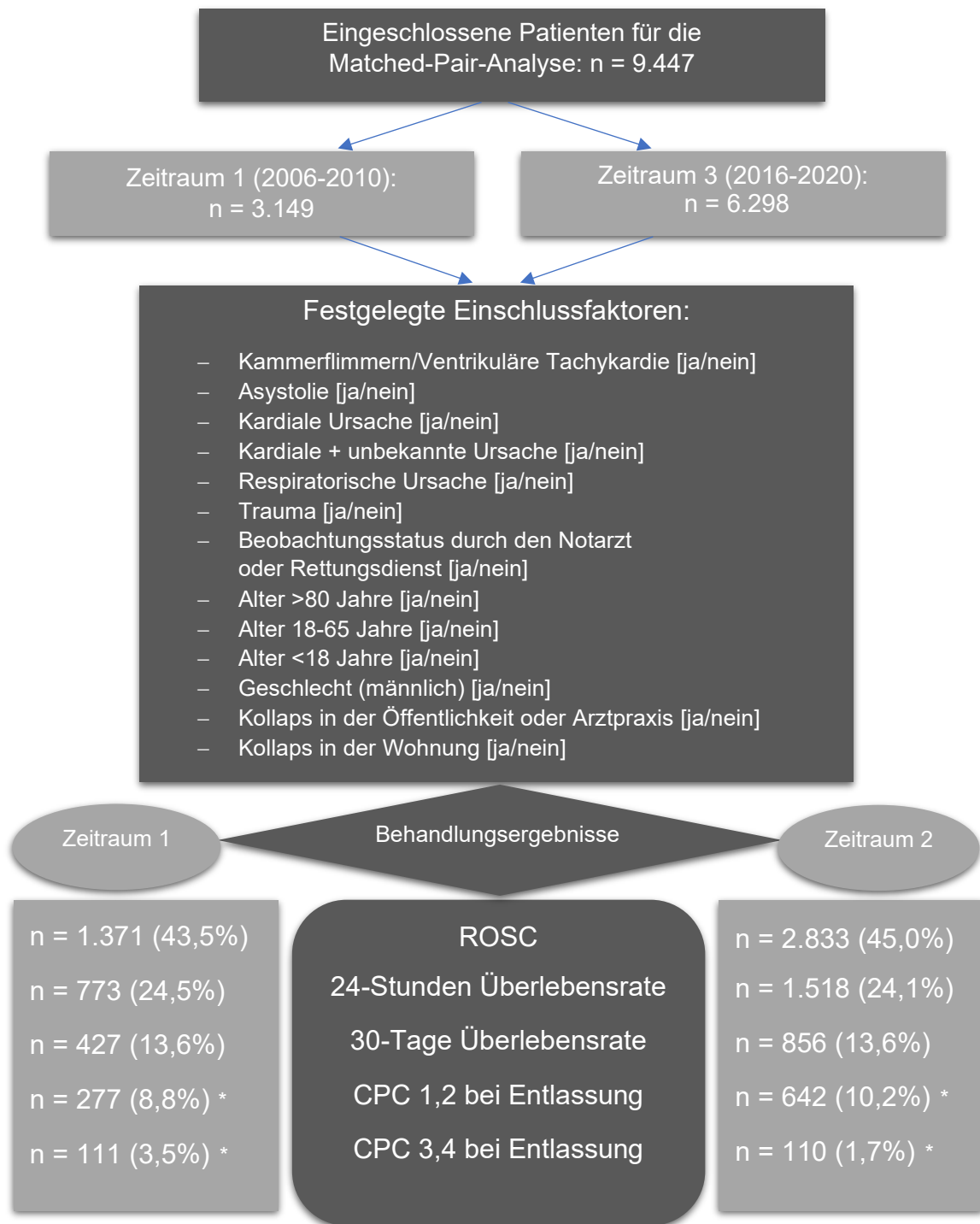


Abb. 6: Ergebnisse der Matched-Pair-Analyse prähospital reanimierter Patienten für zwei untersuchte Zeiträumen 2006-2010 vs. 2016-2020 des Deutschen Reanimationsregisters. Statistisch signifikante Ergebnisse sind mit (* $p < 0,05$) gekennzeichnet. ROSC: return of spontaneous circulation, CPC: cerebral performance categories.

3.8.2 Multivariate binäre logistische Regressionsanalyse

In der nachfolgenden Regressionsanalyse wurde analysiert, welche Faktoren mit einem positiven und welche mit einem negativen Einfluss auf das Behandlungsergebnis assoziiert waren. Die Regressionskoeffizienten mit positivem Einfluss auf das Behandlungsergebnis waren:

- Laienreanimation,
- Kammerflimmern/Ventrikuläre Tachykardie als initial abgeleiteter Rhythmus,
- kardiale und hypoxische Ursachen des Herzkreislaufstillstands,
- Amiodarongabe und
- die Anwendung eines intravenösen Zuganges zur Medikamentenapplikation.

Diese Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Krankenhausentlassung mit gutem neurologischem Behandlungsergebnis (CPC 1,2).

Folgende Faktoren waren in der Regressionsanalyse mit einem negativen Einfluss auf das neurologische Behandlungsergebnis assoziiert:

- höheres Patientenalter,
- Asystolie als Initialrhythmus,
- das Vorliegen eines Traumas,
- kumulativ höhere Adrenalin dosierungen,
- Anwendung eines intraösophagealen Zuganges und
- die Anwendung von supraglottischen Atemwegshilfsmitteln.

Die Regressionsanalyse zeigte auch, dass die Faktoren Geschlecht bzw. Telefonreanimation das Behandlungsergebnis nicht beeinflussten.

4 Diskussion

In der vorliegenden Analyse aus dem Deutschen Reanimationsregister wurde sowohl epidemiologischen Aspekten als auch dem Behandlungsergebnis bei infolge eines prähospitalem Herzkreislaufstillstand reanimierte Patienten über einen 15-jährigen Zeitraum nachgegangen. Es erfolgte die Überprüfung der Hypothese, ob die Änderungen der Reanimationsleitlinien des European Resuscitation Councils (ERC) das Behandlungsergebnis im Sinne der Überlebensrate und des neurologischen Behandlungsergebnisses von prähospital reanimierten Patienten beeinflusst, hierzu kamen verschiedene statistische Methoden zum Einsatz.

4.1 Veränderungen der Leitlinien des European Resuscitation Councils von 2005-2020

Das oberste Ziel von Wissenschaft und Forschung ist es nicht nur, lebensrettende Maßnahmen, Medikamente und technische Ausrüstung bei der Behandlung von Patienten unter kardiopulmonaler Reanimation zu optimieren, sondern insgesamt durch die Betrachtung von Einzelbausteinen oder auch Maßnahmenbündeln die Prognose von Patienten mit plötzlichen Herzkreislaufstillstand zu verbessern. Aus diesem Grund werden die Empfehlungen der Reanimationsleitlinien regelmäßig überarbeitet und modifiziert. Jede neue Veröffentlichung der Reanimationsleitlinien bedeutet eine vorhergehende präzise Analyse der aktuellen Literatur unter besonderer Beachtung von wissenschaftlichen Studien, um aktualisierte, moderne Behandlungsstrategien sowie relevante notwendige Änderungen für die Empfehlungen zu einzelnen Reanimationsmaßnahmen zu verfassen. Die Einführung innovativer Systeme und intelligenter Technologien zur Datenlokalisierung, die Einführung einer leitstellengeführten Reanimation (Telefonreanimation) und frühen AED-gestützten Defibrillation, Initiierung von Schulungsprogrammen zur Wiederbelebung im Schulkindesalter und damit die Aktivierung von Bürgern für Reanimationsmaßnahmen (Laienreanimation) sind jüngste Entwicklungen [14,26,27,28].

Die wesentlichen Änderungen der Reanimationsleitlinien des ERC von 2005-2020 für (1) die Basismaßnahmen und für (2) die erweiterten Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation werden in **Tabelle 1** und **2** zusammengefasst. Im besonderen Fokus der Leitlinienentwicklung stand in den Jahren 2010 und 2015 die Interaktion zwischen dem Notruf-annahmenden Leitstellendisponenten und dem meldenden Laien, insbesondere mit dem Ziel durch die optimierte Früherkennung eines Herzkreislaufstillstandes eine leitstellengeführte Wiederbelebung (Telefonreanimation) unter Nutzung von AED umzusetzen [4,25]. Ein weiterer Schwerpunkt der überarbeiteten Empfehlungen zur kardiopulmonalen Reanimation in den letzten Jahren lag in der Fokussierung auf sofortige, kontinuierliche und ununterbrochene Thoraxkompressionen, die rasche Etablierung eines Gefäßzuganges (intraossär als Alternative bei verzögertem oder misslungenem intravenösem Zugang) und die Rückstellung der endotrachealen Intubation hin zur eher großzügigen Anwendung von supraglottischen Atemweghilfsmitteln [25].

4.2 Entwicklung im Deutschen Reanimationsregister

Der zunehmenden Akzeptanz gegenüber dem Deutschen Reanimationsregister geschuldet, kam es in den letzten 15 Jahren zu einer kontinuierlichen Zunahme der jährlich im Register eingeschlossenen Patientenfälle mit prähospitalen Herzkreislaufstillstand. Dabei wurde das Deutsche Reanimationsregister als Instrument für das Qualitätsmanagement im nationalen und internationalen Vergleich immer wichtiger [11,12,29]. Die Teilnahme an dem Deutschen Reanimationsregister ermöglicht nicht nur eine statistische Analyse, um wissenschaftliche Fragestellungen zu erforschen, sondern auch ein Benchmarking hinsichtlich des Behandlungserfolges, der Epidemiologie und der Strukturqualität im Vergleich der Versorgung der prähospital reanimierten Patienten in verschiedenen Regionen und Städten [30,31].

Aufgrund der Zunahme der jährlich eingeschlossenen Patientenfälle in das Deutsche Reanimationsregister war es in der vorliegenden Untersuchung wichtig einige epidemiologische Eckpfeiler und auch Veränderungen über die Jahre zu analysieren und mit anderen Registern zu vergleichen. In den letzten Jahrzehnten haben die medizinischen Fortschritte mit Präventionsmaßnahmen,

bessere Arbeitsbedingungen und Lebensweise der Menschen zu einer längeren Lebensdauer der Bevölkerung geführt [32,33]. Einerseits durch die vorbeschriebenen Veränderungen, andererseits durch einen immer großzügigeren Einschluss von reanimierten Patienten in das Deutsche Reanimationsregister hat sich dessen Zusammensetzung, also das betrachtete Patientenkollektiv, über die Jahre geändert mit z.B. einem höheren Anteil an Patienten im Alter >80 Jahre, entsprechend mehr Komorbiditäten und möglicherweise niedrigerer Überlebensrate. In unserer multivariaten Regressionsanalyse wurden verschiedene Altersgruppen untersucht und auch ein Zusammenhang zwischen Alter und Letalitätzunahme gefunden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen vorhergehenden Untersuchungen, die vergleichbare Effekte nachwiesen [34]. Das zunehmende Alter der Patienten wirkte sich damit negativ auf das neurologische Behandlungsergebnis aus. Ursächlich hierfür können verschiedene Aspekte diskutiert werden: Zunahme der Multimorbidität mit niedrigerer ROSC-Rate (z.B. Zunahme der Rate an Patienten mit Koronarer Herzerkrankung im Alter [35], Zunahme der Anzahl der Medikamente im Alter [36]), und deutlich schwierigere Anlage von Gefäßzugängen im hohen Lebensalter [37]. Möglicherweise bestehen bis dato noch nicht klar identifizierte weitere Faktoren, die mit einer niedrigen Erfolgsrate bei der kardiopulmonalen Reanimation im höheren Lebensalter in Verbindung stehen.

Mit der o.g. Zunahme der jährlich eingeschlossenen Patienten kam es auch zu einer stetigen Abnahme des Anteils an defibrillierbaren Initialrhythmen, also Kammerflimmern und pulsloser ventrikulärer Tachykardie sowie einer korrespondierenden Zunahme der nicht-defibrillationswürdigen Initialrhythmen „Asystolie“ und „pulslose elektrische Aktivität“ (PEA). Da nicht-defibrillationswürdige Initialrhythmen grundsätzlich mit einem schlechteren Behandlungsergebnis einhergehen [38,39], ist davon auszugehen, dass entsprechende Veränderungen der Epidemiologie und der nachgewiesenen Initialrhythmen im Patientenkollektiv des Deutschen Reanimationsregisters auch das Behandlungsergebnis des spezifisch untersuchten Patientenkollektiv entsprechend beeinflussen. Korrespondierend zu diesen Vorüberlegungen zeigt die vorliegende retrospektive Analyse, dass die 30-Tage-Überlebensrate und der Anteil an Patienten, die mit einem guten neurologischen Ergebnis entlassen

werden konnten, für die Patientenkollektiven aus den Jahren 2006-2010 mit 9%, 2011-2015 mit 10% und 2016-2020 mit 10% unverändert blieben. Nachfolgend wurden daher die Ergebnisse verschiedener Register miteinander verglichen, um die Entwicklung auch im internationalen Vergleich zu betrachten.

4.3 Überlebensraten bei prähospitalem Herzkreislaufstillstand

Im Vergleich zum Deutschen Reanimationsregister zeigte sich in einer Studie aus Dänemark, die einen Zeitraum von 2001 bis 2010 abdeckt, ein Anstieg der 30-Tage-Überlebensrate von 4 auf 11% [40]. Auch japanische Registerdaten prähospital reanimierter Patienten aus dem Zeitraum von 2007 bis 2013 konnten eine Erhöhung der 30-Tage-Überlebensrate von 13 auf 17% nachweisen [41]. In einer Auswertung eines schwedischen Reanimationsregisters über einen 18-jährigen Zeitraum (1990-2009) zeigte sich eine Verdoppelung der 30-Tage-Überlebensrate von 12 auf 23% [42]. Im Einklang mit den vorgenannten Analysen berichtet ein Register aus Australien und Neuseeland (Aus-ROC Epistry) eine Überlebensrate von 12% bei Patienten nach prähospitalem Herzkreislaufstillstand [43].

Im Gegensatz dazu betrug die Überlebensrate in einem panasiatischen Register im Zeitraum von 2009 bis 2012 weniger als 9%, und weniger als 3% aller reanimierten Patienten in diesem Register wurden mit gutem neurologischen Behandlungsergebnis entlassen [44]. Auch koreanische Registerdaten aus dem Zeitraum von 2008 bis 2009 zeigten eine niedrige 30-Tage-Überlebensraten von 10% und nur 2% der Patienten hatten ein gutes neurologische Behandlungsergebnis [45]. Eine Registerstudie aus England präsentierte 2014 die 30-Tage-Überlebensrate von 8% [46].

Die Ursachen für die Unterschiede in den hier gezeigten Überlebensraten der angeführten Register und Ländern liegen vermutlich in den Unterschieden in der Struktur der Rettungsdienstsysteams (Paramedic- vs. Notarztgestütztes Rettungsdienstsysteamsystem [47]) und deren Versorgungsprozessen, der Qualität von Reanimationsschulungen, der Bereitschaft der Bevölkerung Wiederbelebungsmaßnahmen durchzuführen, der Verfügbarkeit von AEDs, und nicht zuletzt auch in einer unterschiedlichen Datenerfassung in den Studien und Register [1,48].

Grundsätzlich – und so auch die Hypothese der vorliegenden Untersuchung – müssten durch die Leitlinienentwicklung eigentlich gerade aufgrund bestimmter fokussierter Aspekte der Reanimationsempfehlungen deutliche Verbesserungen nachweisbar sein.

4.3.1. Einfluss der Laienreanimation

Die Laienreanimation wurde in den ERC-Leitlinien von 2015 als besonders wichtige Maßnahme zur Verbesserung des Überlebens mit günstigem neurologischen Behandlungsergebnis hervorgehoben [4]. Der Anteil der Laienreanimation variiert dabei in ganz Europa erheblich: Im (EuReCa)-TWO-Studienbericht betrug die Laienreanimationsrate 58% und reichte von 13% in Serbien bis zu 82% in Norwegen [12]. Eine dänische Studie über einen 10-jährigen Zeitraum dokumentierte eine verbesserte 30-Tages-Überlebensrate von 4 auf 11% im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Laienreanimationsrate von 21 auf 45% [40]. Auch unsere Analyse über einen Zeitraum von 15 Jahren zeigte einen signifikanten Anstieg der Laienreanimationsrate von 13 auf 40%. Damit war die große Hoffnung verbunden, dass sich auch im bundesdeutschen Rettungsdienstsystem das Behandlungsergebnis der reanimierten Patienten deutlich verbessert könnte. Dies konnte aber in der vorliegenden Arbeit anhand des Vergleichs der Zeiträume 2006-2010, 2011-2015 und 2016-2020 nicht beobachtet werden. Die in der vorliegenden Studie durchgeführte multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte dann aber einen positiven Einfluss auf das neurologische Behandlungsergebnis und damit eine bessere Überlebenschance bei prähospital reanimierten Patienten durch eine Laienreanimation. Es liegt also nahe, dass einige Parameter, die zu einer verbesserten Überlebensrate führen würden durch andere Parameter mit negativen Effekten im Gesamtergebnis ausgeglichen werden. Im untersuchten Zeitraum konnte eine zunehmende Häufigkeit der Verwendung von supraglottischen Atemweghilfsmitteln (Anstieg von 0 auf 38%) und der Anwendung von intraossären Zugängen (Anstieg von 3 auf 17%) beobachtet werden. Daher wurde in der multivariaten Regressionsanalyse genau diese Punkte der invasiven Maßnahmen (A) supraglottische Atemweghilfsmittel und (B) Gefäßzugänge näher analysiert.

4.4 Atemwegsmanagement

Die ERC-Leitlinien von 2005 empfahlen die Verwendung von supraglottischen Atemwegshilfsmitteln (z.B. Larynxtubus, LT) als Alternative zur endotrachealen Intubation während der prähospitalen kardiopulmonalen Reanimation, insbesondere für unerfahrene Helfer vor Ort, die in der endotrachealen Intubation nicht ausgebildet und keine regelmäßige Erfahrungen haben. Ergänzend wurde hier ausgeführt, dass die endotracheale Intubation nur durchgeführt werden sollte, wenn diese mit minimaler Unterbrechung der Thoraxkompressionen einhergehen [49]. Verschiedene Studien zum Thema Atemwegsmanagement zeigten seitdem divergierende Ergebnisse: Eine Studie von Sulzgruber et al. [50] aus Österreich zeigte, dass die Verwendung einer endotrachealen Intubation im Vergleich zum LT zu einer höheren 30-Tage-Überlebensrate und einem besseren neurologischen Behandlungsergebnis im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation führt. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer ersten Analyse des Deutschen Reanimationsregisters [51] beobachtet werden, in der die endotracheale Intubation mit besseren Behandlungsergebnissen im Vergleich zu supraglottischen Atemwegshilfsmitteln assoziiert war. Im Gegensatz dazu berichteten Wang et al. [52] über eine deutlich höhere 72-Stunden-Überlebensrate bei Anwendung von supraglottischen Atemwegshilfsmitteln anstelle einer endotrachealen Intubation. Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse in der vorliegenden Analyse des Deutschen Reanimationsregisters bestätigen daher diejenigen Studienergebnisse, die eine verbessertes neurologischen Behandlungsergebnis für den bisherigen Goldstandard des Atemwegsmanagements, der endotrachealen Intubation, aufwiesen. Die vorliegende Untersuchung zeigte aber auch eine deutliche und mit in Kongruenz mit den Leitlinienempfehlungen stehende Zunahme des Initialeinsatzes von supraglottischen Atemwegshilfsmitteln in den letzten 15 Jahren, so dass das mit der Anwendung assoziierte schlechtere Behandlungsergebnis die Gesamtüberlebensrate reduziert haben könnte. Die supraglottischen Atemwegshilfsmittel stellen daher auch weiterhin nur eine Alternativmethode bis zum Erreichen einer Krankenhausaufnahme dar und sollten nachfolgend so rasch wie möglich durch eine endotracheale Intubation ersetzt werden.

4.5 Medikamentöse Zugangswege

Die Anlage von venösen Zugangswegen für eine medikamentöse Soforttherapie ist eine relevante Maßnahme während einer kardiopulmonalen Reanimation. In der vorliegenden Registeranalyse wurden daher die Auswirkungen einer intraossären im Vergleich zu einer intravenösen Medikamentenapplikation auf das Behandlungsergebnis untersucht. Vorangegangene Analysen aus einem französischen Reanimationsregister zeigten den intraossären und intravenösen Zugang als vergleichbar effektiv im Rahmen der prähospitalen kardiopulmonalen Reanimation [53]. Auch eine andere Untersuchung fand keinen Unterschied für die 30-Tages-Überlebensrate zwischen beiden Gefäßzugängen [54]. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse, die Daten aus 9 Studien mit insgesamt 111.746 prähospital reanimierten Patienten ausgewertet hat, war das neurologische Behandlungsergebnis bei der Krankenhausentlassung nicht signifikant mit der Art des initialen Gefäßzugangs assoziiert [55].

Hingegen konnte in der hier durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse der zugrundeliegenden Registerdaten ein günstiges neurologisches Behandlungsergebnis für die Anlage eines intravenösen Zuganges im Vergleich zu dessen Alternative des intraossären Zuganges im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse bestätigen damit auch eine vorangegangene Untersuchung, die ebenfalls nachwies, dass die Etablierung eines intraossären Gefäßzuganges mit einem schlechteren neurologischen Behandlungsergebnis und einer geringeren Überlebensrate einherging [56]. Der in der vorliegenden Analyse des Deutschen Reanimationsregisters nachgewiesene Nachteil eines intraossären Zuganges auf das Behandlungsergebnis kann durch potentielle pharmakologische Defizite im Vergleich zum intravenösen Zugang erklärt werden [57].

Die vorliegende Untersuchung des Deutschen Reanimationsregisters zeigt eine deutliche Zunahme des Initialeinsatzes des intraossären Zugangsweges in den letzten 15 Jahren auf, wie diese auch in den Leitlinien empfohlen und damit antizipiert werden konnte. Die mit der Anwendung assoziierte schlechtere Behandlungsergebnis kann sich daher negativ auf die Gesamtüberlebensrate ausgewirkt haben. Der intraossäre Zugang stellen auch weiterhin eine wichtige

Alternativmethode bei verzögertem oder misslungenem Gefäßzugang im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation dar, wann immer möglich ist aber der intravenöse Zugang als Initialzugang vorzuziehen.

Sobald der intravenöse oder intraossäre Zugang angelegt wurde, erfolgt die Gabe von Medikamenten und Infusionen, als weiterer wesentlicher Bestandteil der erweiterten Reanimationsmaßnahmen. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit präzise angeschaut, wie die Leitlinienänderungen, die Behandlungsstrategien der medikamentösen Therapie über die Jahre beeinflusst haben.

4.6 Medikamente

In den letzten Jahren kam es zu einer stetigen Modifikation der Empfehlungen für die Medikamentenapplikation bei defibrillierbaren und nicht-defibrillierbaren Herzrhythmen im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation.

Die vorliegende Analyse des Deutschen Reanimationsregisters zeigte die hohe Compliance und Anpassung der rettungsdienstlichen und notärztlichen Therapie an die jeweiligen Leitlinienänderungen: Die Verwendung von Atropin und Natriumbicarbonat nahm kontinuierlich über die untersuchten Jahre 2006-2010, 2011-2015 und 2016-2020 ab.

Bei der kardiopulmonalen Reanimation wird Adrenalin als Vasopressor sowohl bei defibrillierbaren als auch bei nicht-defibrillierbaren Herzrhythmen eingesetzt [4,25,49]. Grundsätzlich hat sich die Rolle von Adrenalin im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation über die Jahre nicht verändert, daher ist der leicht sinkende Einsatz dieses Medikamentes in den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung von 82 auf 77% nicht klar nachvollziehbar. Verständlich ist hingegen, dass höhere kumulative Dosen an Adrenalin aufgrund der damit verbundenen längeren Reanimationsdauer in der multivariaten Regressionsanalyse mit einem signifikant schlechteren Behandlungsergebnis assoziiert sind.

In den Leitlinienrevision von 2010 [25] wurde die Anwendung von Amiodaron gemeinsam mit Adrenalin auf einen Zeitpunkt nach der dritten Defibrillation bei Kammerflimmern und pulsloser ventrikulärer Tachykardie verschoben. Die Datenanalyse des Reanimationsregisters zeigt, dass Amiodaron im Laufe der

Jahre weniger verabreicht wurde. Dies kann durch die sinkende Zahl von Patienten mit defibrillierbarem Rhythmus im Deutschen Reanimationsregisters erklärt werden.

In der Leitlinienrevision von 2010 [25] wurde die Gabe von Atropin bei Asystolie und pulslosen elektrischen Aktivität nicht mehr empfohlen. Die Datenanalyse des Reanimationsregisters zeigte, dass Atropin in den nachfolgenden Jahren und damit auch leitliniengerecht weniger eingesetzt wurde.

Seit der ERC-Leitlinie von 2005 wurde die routinemäßige Injektion von Natriumbikarbonat während der kardiopulmonalen Reanimation eines Herzkreislaufstillstands und nach Wiedereintritt eines Spontankreislaufes nicht mehr routinemäßig empfohlen [45]. Die Daten des Reanimationsregisters zeigten, dass die Anwendung von Natriumbikarbonat in den nachfolgenden Jahren entsprechend - und damit auch im Sinne der Bestätigung einer leitliniengerechten Behandlung - deutlich rückläufig war.

4.7 Postreanimationsbehandlung

Nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation beginnt für die Patienten, die auf die Intensivstation aufgenommen werden, die routinemäßig umfassende Überwachung und Diagnostik. In den ERC-Leitlinien wird diese Phase als Postreanimationsbehandlung bezeichnet. In der vorliegenden Studie wurde die Entwicklung von invasiven Maßnahmen, wie Koronarangiographie sowie Temperaturmanagement gezielt untersucht.

Eine weitere wesentliche Empfehlung der ERC-Leitlinien von 2010 und 2015 befasste sich mit der qualitativ hochwertigen Postreanimationsbehandlung als überlebenswichtige Maßnahme. Bei kardialer Ursache des Herzkreislaufstillstands sollten die Patienten eine vordringliche Diagnostik mithilfe einer Koronarangiographie und kausale Therapie mittels Koronarintervention erhalten. Mehrere Studien konnten belegen, dass eine vordringliche Koronarangiographie mit gutem Einfluss auf das Überleben assoziiert ist [58,59]. Ergänzend wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse [60] die Daten aus 105 Studien ausgewertet, die nachwiesen, dass eine frühe Koronarangiographie bei Patienten nach dem prähospitalen Herzkreislaufstillstand mit einem besserem Behandlungsergebnis und einem

besseren Überleben assoziiert ist. Eine weitere wirkungsvolle Behandlungsstrategie, um die neurologischen Schäden nach Herzkreislaufstillstand zu vermindern und die Rate eines günstigen neurologischen Behandlungsergebnisses zu erhöhen, ist die milde therapeutische Hypothermie [32-34 Grad Celsius (°C)] [61,62].

In der Leitlinie von 2005 wurde empfohlen nach primär erfolgreicher Reanimation Patienten mit dem Kammerflimmern so bald wie möglich mit milder therapeutischer Hypothermie zu behandeln [49]. Die Körpertemperatur von 32-34°C soll für mindestens 12-24 Stunden gehalten werden, danach werden die Patienten langsam wiedererwärmt.

Im Laufe der Zeit wurde der Stellenwert der milden therapeutischen Hypothermie bei reanimierten Patienten hinterfragt. In der Studie von Nielsen et al. [63] wurden die Patienten mit prähospitalem Herzkreislaufstillstand in zwei Gruppen randomisiert und entweder mit 33°C oder 36°C behandelt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate und einem guten neurologischen Behandlungsergebnis zwischen beiden Gruppen. Nichtsdestotrotz favorisieren die Leitlinien von 2015 weiterhin das zielgerichtete Temperaturmanagement mit der Zieltemperatur zwischen 32°C und 36°C, obwohl vermutlich eine Vermeidung von Fieber in der Postreanimationsbehandlung ausreichend zu sein scheint [4]. Somit sind weitere Studien notwendig zur Erforschung der therapeutischen Hypothermie bei verschiedenen Patientengruppen. Die Registeranalyse von Gräsner et al. [64], der den Zeitraum zwischen 2004 und 2010 abdeckt, unterstreicht den Nutzen der Koronarangiographie für ein gutes neurologisches Behandlungsergebnis. Gleichzeitig war die Bedeutung einer therapeutischen Hypothermie als unabhängiger Prädiktor für ein günstiges neurologisches Behandlungsergebnis statistisch nicht belegt. In der vorliegenden Analyse des Deutschen Reanimationsregisters wurde ein steigender Anteil der Patienten mit einer Koronarintervention und milden therapeutischen Hypothermie behandelt. Diese Entwicklung kann zu dem optimierten Behandlungsergebnis beigetragen haben.

4.8 Schlussfolgerung

In einem stetigen Prozess werden die Reanimationsleitlinien an aktuelle Erkenntnisse aus Studien angepasst und somit fortwährend verändert. Bestimmte Änderungen von Empfehlungen in den ERC-Leitlinien sollten daher in den Folgejahren auch Auswirkungen auf die Überlebensrate haben. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Analyse des Deutschen Reanimationsregisters über einen Zeitraum von 15 Jahren der Einfluss bestimmter Empfehlungen auf das Behandlungsergebnis untersucht. Dabei wurde zunächst eine epidemiologische und deskriptive Analyse der Registerdaten durchgeführt, die eine kontinuierliche Veränderung mit einem signifikanten Anstieg der über 80-jährigen Patienten sowie Patienten mit nicht-defibrillierbarem Rhythmen (Asystolie und pulslose elektrische Aktivität) über die Jahre zeigte. Obwohl entsprechend den sich ändernden Leitlinienanpassungen die Laien- und Telefonreanimationsrate deutlich zunahm, blieb die 30-Tage-Überlebensrate und die Krankenhausentlassungsrate mit guten neurologischen Behandlungsergebnis unverändert. Mittels Matched-Pair-Analyse wurden dann vergleichbare (adjustierte) Patientenkollektive im ersten und dritten Leitlinienzeitraum miteinander verglichen. Die Ergebnisse der Matched-Pair-Analyse wiesen einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit einem guten neurologischen Behandlungsergebnis im dritten und damit aktuellsten Leitlinienzeitraum auf. Nachfolgend wurden mittels einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse Schlüsselfaktoren identifiziert, die zu einer Krankenhausentlassung mit einem guten neurologischen Behandlungsergebnis (CPC 1,2) führten: Eine Atemwegssicherung mittels endotrachealer Intubation, die Anwendung von intravenösen Zugängen, sowie ein initial defibrillationswürdiger Herzrhythmus (Kammerflimmern/pulslose ventrikuläre Tachykardie), kardiale und hypoxische Ursache des Herzkreislaufstillstand und eine höhere Laienreanimationsrate waren mit einem positiven Ergebnis assoziiert. Die Anwendung eines intraossären Zuganges bzw. eines supraglottischen Atemwegshilfsmittel waren mit einem negativen Einfluss auf das neurologische Überleben assoziiert. Beide letztgenannten Verfahren sollten zukünftig weiterhin nur als Alternativen bei Versagen der Primärverfahren im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation eingesetzt werden.

Literaturverzeichnis

1. Graesner JT, Herlitz J, Tjelmeland IBM, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2021; 161:61-79
2. Kiguchia T, Okubob M, Nishiyamac C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation* 2020; 152:39-49
3. Bürger A, Wnent J, Bohn A, et al. The effect of ambulance response time on survival following out-of-hospital cardiac arrest - an analysis from the German resuscitation registry. *Deutsche Ärzteblatt* 2018; 115:541-8.
4. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert, LL et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015; Pages 1-80
5. Sørholm H, Hassager C, Lippert F, et al. Factors Associated with Successful Resuscitation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Temporal Trends in Survival and Comorbidity. *Annals of Emergency Medicine* 2015; 65:523-531
6. Hirlekar G, Jonsson M, Karlsson T, et al. Comorbidity and bystander cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *Heart (British Cardiac Society)* 2020; 106:1087-1093
7. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, et al. Effect of bystander Cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation* 2000; 47:59-70
8. Schroeder DC, Ecker H, Wingen S, et al. "Kids Save Lives"- resuscitation training for schoolchildren: Systematic review. *Anaesthesist* 2017; 66:589-597
9. Rücker G, Schubert J, Scheeren T, et al. Wiederbelebungunterricht bei Schülern: Ab der siebten Klasse sinnvoll. *Deutsche Ärzteblatt* 2010; 107:492-493
10. Bohn A, Lukas RP, Breckwoldt J, et al. „Kids save lives “: why schoolchildren should train in cardiopulmonary resuscitation. *Current Opinion in Critical Care* 2015; 21:220-225
11. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry. *Resuscitation* 2016; 105:188-195
12. Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020; 148:218-226

13. Sasson C, Rogers M, Dahl J, Kellermann AL, et al. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010; 3:63-81
14. Rea T, Kudenchuk PJ, et al. Out of hospital cardiac arrest: Past, present, and future. *Resuscitation* 2021; 165:101-109
15. Nolan JP, Maconochie I, Soar J, et al. Executive Summary 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2020; 156:A1-A22
16. McNally B, Robb R, Mehta M, et al. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1.2005-December 31.2010. *Surveillance summaries* 2011; 60(8):1-19
17. Hawkes C, Booth S, Chen J, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrests in England. *Resuscitation* 2017; 110:133-140
18. Bujak K, Nadolny K, Ładny JR, et al. Epidemiology, management, and survival rate of out-of-hospital cardiac arrest in Upper Silesia, Poland: an Utstein-style report. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2021; 17(4):366-375
19. Berdowski J, Berg RA, Tijssen J, Koster RW, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010; 81:1479-1487
20. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA* 1960; 173:1064-1067
21. Lourdes A, Safar P, et al. A comparison of the mouth-to mouth and mouth-to-airway methods of artificial respiration with the chest-pressure arm-lift methods. *New England Journal of Medicine* 1958; 258:671-677
22. Gabrielli A, Layon AJ, et al. Physiology of Ventilation during Cardiac Arrest. *Contemporary Cardiology: Cardiopulmonary Resuscitation*. P39-93 <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/571/39-94.pdf>
23. Chapman R, Zideman D. Changes to the European Resuscitation Council guidelines for adult resuscitation. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2007; 7:187-190
24. Sandroni C, Nolan J, et al. ERC 2010 guidelines for adult and pediatric resuscitation: summary of major changes. *Anaesthesiology* 2011; 77(2):220-6

25. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation* 2010; 1219-1276
26. Lee SY, Hong KJ, Shin SD, et al. The effect of dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation on early defibrillation and return of spontaneous circulation with survival. *Resuscitation* 2019; 135:21-29
27. Böttiger BW, Semeraro F, Altemeyer KH, et al. Kids save lives - Schülerausbildung in Wiederbelebung. Eine Erfolgsgeschichte für Deutschland und die Welt. *Notfall Rettungsmedizin* DOI 10.1007/s10049-017-0286-6
28. Min Tay PJ, Pek PP, Fan Q, et al. Effectiveness of a community based out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) interventional bundle: Results of a pilot study. *Resuscitation* 2020; 146:220-228
29. Seewald S, Wnent J, Gräsner JT, et al. Survival after traumatic cardiac arrest is possible-a comparison of German patient-registries. *BMC Emergency Medicine* 2022; 10;22(1):158
30. Fischer M, et al. Deutsches Reanimationsregister. Vom regionalen Vergleich zum bundesweiten Qualitätsmanagement-Instrument. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2011; 52:703-706
31. Kreutziger J, Wenzel V. Deutsches Reanimationsregister. Viel Qualitätsmanagement für wenig Geld. *Anaesthesist* 2014; 63:467-469
32. Statistisches Bundesamt: Bevölkerung Deutschlands bis 2060, Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Hauptvarianten 1 bis 9.
33. Ludwig S, Starker A, et al. Inanspruchnahme von Maßnahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung in Deutschland – Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA 2014/2015-EHIS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020; 63(12):1491-1501
34. Libungan B, Lindqvist J, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the elderly: A large-scale population-based study. *Resuscitation* 2015; 94:28-32
35. Hayashi M, Shimizu W, et al. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circulation Research* 2015; 116(12):1887-906
36. Wastesson JW, Morin L, et al. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opinion on Drug Safety* 2018; 17(12):1185-1196

37. Paterson RS, Schults JA, et al. Review article: Peripheral intravenous catheter insertion in adult patients with difficult intravenous access: A systematic review of assessment instruments, clinical practice guidelines and escalation pathways. *Emergency Medicine Australasia* 2022; 34(6):862-870
38. Majewski D, Ball S, et al. Long-term survival among OHCA patients who survive to 30 days: Does initial arrest rhythm remain a prognostic determinant? *Resuscitation* 2021; 162:128-134
39. Rajan S, Folke F, et al. Incidence and survival outcome according to heart rhythm during resuscitation attempt in out-of-hospital cardiac arrest patients with presumed cardiac etiology. *Resuscitation* 2017; 114:157-163
40. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013; 310:1377-1384
41. Kaneko H, Hara M, et al. Improving Outcomes of Witnessed Out-of-Hospital Cardiac Arrest After Implementation of International Liaison Committee on Resuscitation 2010 Consensus: A Nationwide Prospective Observational Population-Based Study. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6(8)
42. Adielsson A, Hollenberg J, Karlsson T, et al. Increase in survival and bystander CPR in out-of-hospital shockable arrhythmia: bystander CPR and female gender are predictors of improved outcome. Experiences from Sweden in an 18-year perspective. *Heart* 2011; 97:1391-1396
43. Beck B, Bray J, Cameron P, Smith K, et al. Regional variation in the characteristics, incidence and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in Australia and New Zealand: Results from the Aus-ROC Epistry. *Resuscitation* 2018; 126:49-57
44. Hock Ong ME, Do Shin S, De Souza NNA, et al. Outcomes for out-of-hospital cardiac arrests across 7 countries in Asia: The Pan Asian Resuscitation Outcomes Study (PAROS). *Resuscitation* 2015; 96:100-8
45. Yang HJ, Kim GW, et al. Epidemiology and outcomes in out-of-hospital cardiac arrest: a report from the NEDIS-based cardiac arrest registry in Korea. *J Korean Med Sci* 2015; 30(1):95-103
46. Hawkes C, Booth S, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrests in England. *Resuscitation* 2017; 110:133-140

47. Böttiger BW, Bernhard M, et al. Influence of EMS-physician presence on survival after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2015; 20:4
48. Goldberger ZD, Nichol G. Registries to measure and improve outcomes after cardiac arrest. *Current Opinion in Critical Care* 2013; 19(3):208-13
49. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005, Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005; 67S1:S39-S86
50. Sulzgruber P, Datler P, Sterz F, et al. The impact of airway strategy on the patient outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A propensity score matched analysis. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 2018; 7:423-431
51. Bernhard M, Behrens NH, Wnent J, Seewald S, et al.: Out-of-hospital airway management during manual compression or automated chest compression devices. *Anaesthesist* 2018; 67:109-117
52. Wang HE, Schmicker RH, Daya MR, et al. Effect of a strategy of initial laryngeal tube insertion vs endotracheal intubation on 72-hour survival in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320:769-778
53. Baert V, Vilhelm C, Escutnaire J, et al. Intraosseous Versus Peripheral Intravenous Access During Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a Comparison of 30-Day Survival and Neurological Outcome in the French National Registry. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2020; 34:189-197
54. Nolan JP, Deakin CD, Ji C, et al. Intraosseous versus intravenous administration of adrenaline in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a secondary analysis of the PARAMEDIC2 placebo-controlled trial. *Intensive Care Medicine* 2020; 46:954-962
55. Hsieh Y, Wu MC, Wolfshohl J, et al. Intraosseous versus intravenous vascular access during cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2021; 29:44
56. Kawano T, Grunau B, Scheuermeyer FX, et al. Intraosseous Vascular Access Is Associated With Lower Survival and Neurologic Recovery Among Patients

With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Annals of Emergency Medicine* 2018; 71:588-596

57. Johnson D, Garcia-Blanco J, et al. Effects of humeral intraosseous versus intravenous epinephrine on pharmacokinetics and return of spontaneous circulation in a porcine cardiac arrest model: A randomized control trial. *Annals of Medicine and Surgery* 2015; 4:306-10
58. Jentzer JC, Scutella M, Pike F, et al. Early coronary angiography and percutaneous coronary intervention are associated with improved outcomes after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 123:15-21
59. Dumas F, White L, Stubbs BA, et al. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60(1):21-7
60. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, et al. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation* 2014; 85(11):1533-40
61. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346:549-56
62. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346:557-63
63. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369(23):2197-206
64. Gräsner JT, Meybohm P, Caliebe A, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Critical Care* 2011; 15(1): R61

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Professor Michael Bernhard für seine ausgezeichnete Anleitung, Motivation und hervorragende Betreuung mit hilfreichen Anregungen bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Diese Dissertation wäre ohne seinen Beitrag nicht möglich gewesen.

Ich möchte mich auch bei meinen Co-Betreuern Herrn Professor Ralf Westenfeld herzlich bedanken.

Herrn Professor Matthias Fischer danke ich für die Hilfe bei der Erhebung der Daten aus dem Reanimationsregister und Anleitung in Bezug auf die statistische Analyse. Die Registerdaten haben uns ermöglicht Forschung in dieser Form durchzuführen.

Der größte Dank gilt meiner ganzen Familie, die waren immer in meinen Gedanken, während ich mit Denken und Schreiben beschäftigt war, besonders meinen geliebten Töchter Sofie und Nicole und neugeborenem Sohn Daniel. Abschließender Dank meiner Mutter für das Korrekturlesen der Publikationsarbeit.