



# AKRINOR<sup>®</sup>

Behandlung der intraoperativen Hypotonie mit Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor<sup>®</sup>) versus Ephedrin bei Patienten unter Allgemeinanästhesie (HYPOTENS-Studie)



Eberhart, L., Geldner, G., Kowark, A. *et al.* Treatment of intraoperative hypotension with cafedrine/theodrenaline versus ephedrine. *Anaesthesist* 70, 298–307 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00877-5>

# Akrinor® Im Vergleich

## Hintergrund der HYPOTENS-Studie\*

\*NCT02893241, DRKS00010740

1. Wesselink EM, et al. Br J Anaesth. 2018; 121:706-721
2. Futier E et al. JAMA 2017;318(14):1346-1357.
3. Bein B, et al. Front Pharmacol. 2017; 8:68.
4. Sintetica GmbH, Fachinformation Ephedrin Meduna (2017)
5. Eberhart L., et al., Curr Med Res Opin. 2018 Jun;34(6):953-961.

### Intraoperative Hypotonie (IOH)

- häufiges unerwünschtes Ereignis <sup>1</sup>
- assoziiert mit Organdysfunktionen und einer erhöhten Sterblichkeit <sup>1</sup>
- erfordert eine schnelle und konsequente Therapie <sup>2</sup>

### Therapieoptionen der IOH

- Akrinor® (Cafedrin/Theodrenalin) ist in Deutschland seit 1963 verbreitet <sup>3</sup>
- Ephedrin ist in Deutschland seit 2013 zugelassen <sup>4</sup>

Wirksamkeitsvergleich fehlte...

### Zielsetzung der HYPOTENS-Studie

- Vergleich der Wirksamkeit von Akrinor® und Ephedrin zur Behandlung der IOH unter Routinebedingungen in prä-definierten Patientengruppen mit erhöhtem IOH-Risiko <sup>5</sup>
  - **Kohorte A:** Patienten ≥50 Jahre mit Komorbiditäten unter Allgemeinanästhesie
  - **Kohorte B:** Patientinnen mit Kaiserschnittentbindung unter Spinalanästhesie

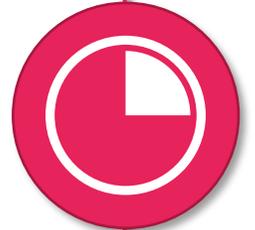
# Akrinor® HYPOTENS-Studie

## Studiendesign

### Umfrageergebnis (2014):

Ein „ideales Antihypotonikum“ sollte folgende Charakteristika aufweisen

- schneller Wirkeintritt
- gute Steuerbarkeit
- Vermeidung einer Tachykardie



### Primäres Studienziel:

Präzision und Schnelligkeit des Blutdruckanstiegs ohne gleichzeitigen relevanten Anstieg der Herzfrequenz



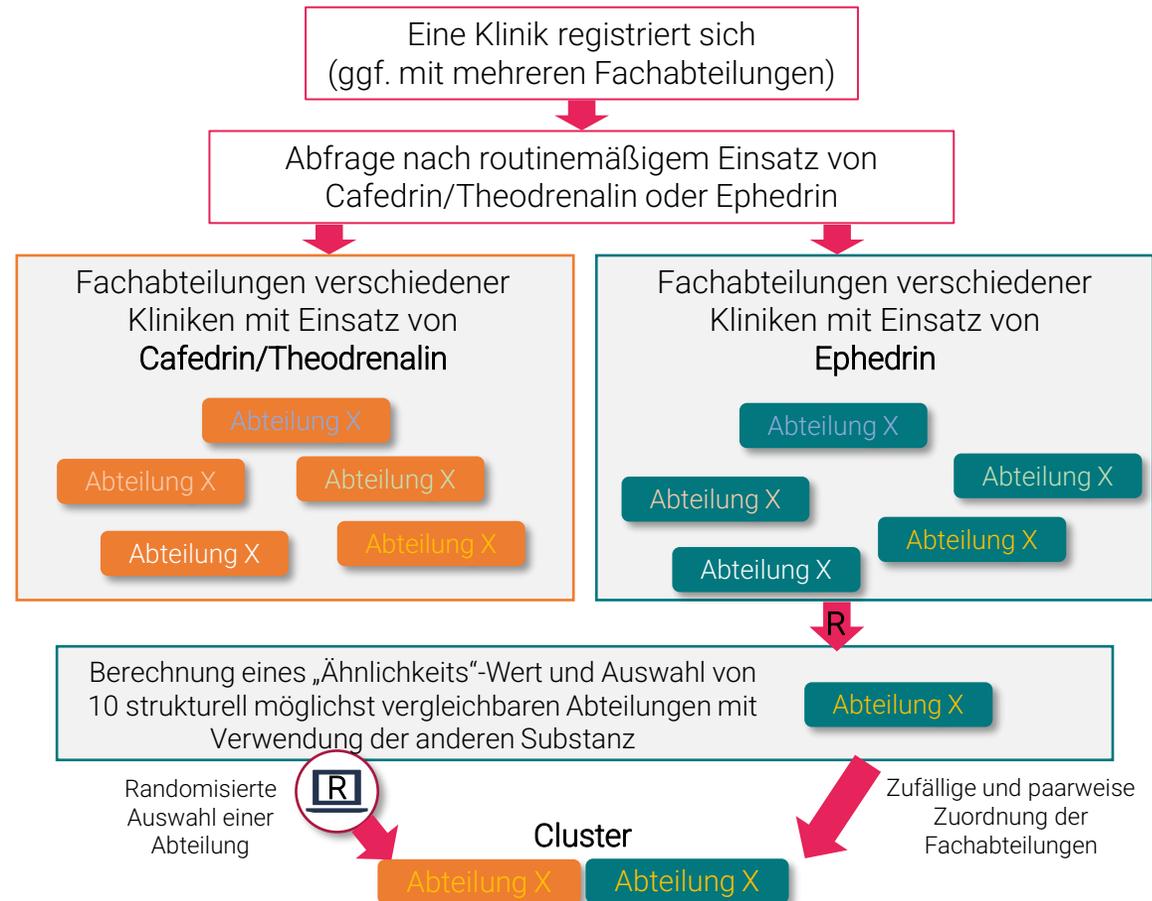
# Akrinor® HYPOTENS-Studie

## Studiendesign

Prospektive, nationale, multizentrische,  
offene, zwei-armige, nicht-  
interventionelle Studie  
zum Vergleich der Wirksamkeit  
von Akrinor® und Ephedrin  
unter klinischen Routinebedingungen

## HYPOTENS-Studie: Wirksamkeitsvergleich Akrinor® versus Ephedrin

- Teilnehmende Zentren konnten sich mit chirurgischen Fachabteilungen, die routinemäßig Akrinor® oder Ephedrin anwenden, registrieren
- Die Patienten wurden Fachabteilungs-spezifisch einem Behandlungsarm zugeordnet



R, Randomisierung.  
Abbildung modifiziert nach Eberhart L., et al., Curr Med Res Opin. 2018 Jun;34(6):953-961.

1. Eberhart L., et al., Curr Med Res Opin. 2018 Jun;34(6):953-961.

# HYPOTENS-Studie Therapie der IOH

## Zielblutdruck

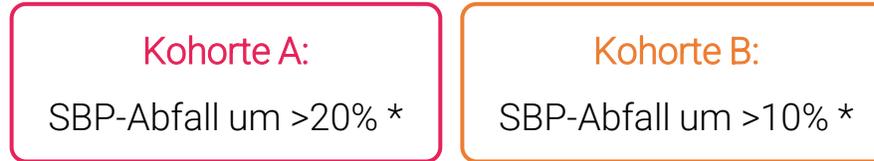
### Empfehlung für die Praxis:

Intraoperative Blutdruckwerte sollten individuell am präoperativen Blutdruckprofil des Patienten ausgerichtet werden <sup>1</sup>

1. Welte, M. et al., Anaesthesist. 2020;69(9):611-622.  
2. Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.  
3. Eberhart L., et al., Curr Med Res Opin. 2018 Jun;34(6):953-961.

### Definition der IOH:

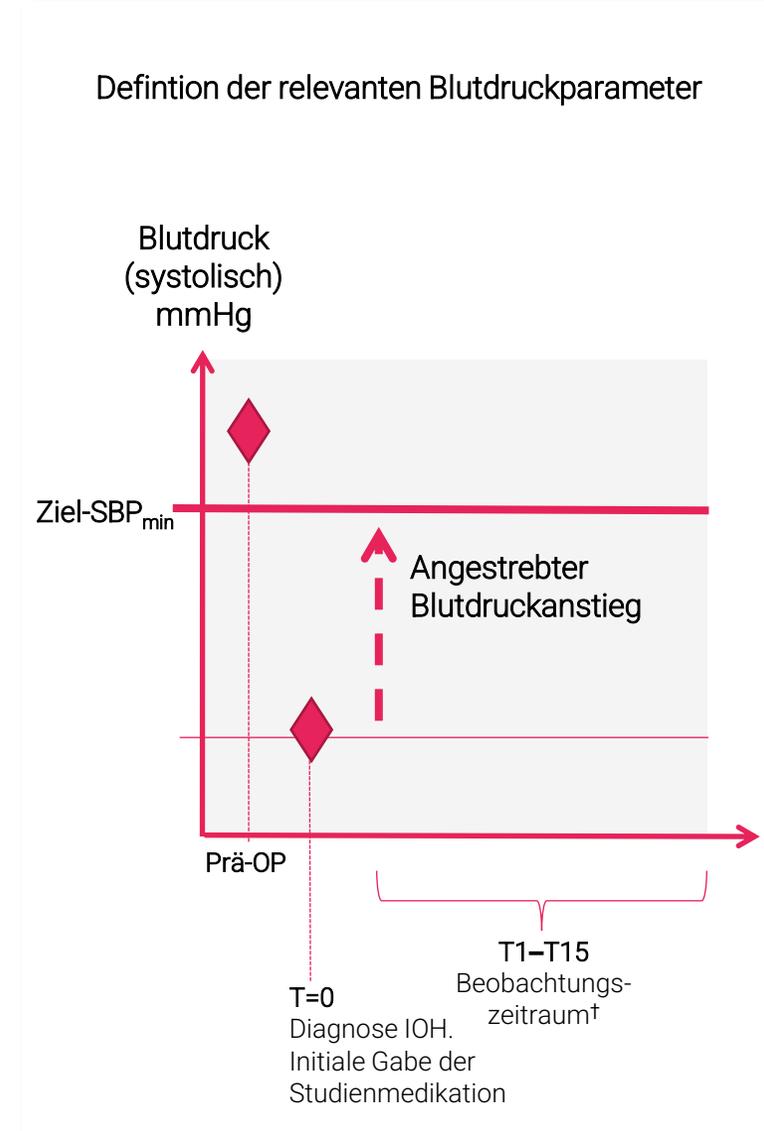
- Systolischer Blutdruck (SBP) <100 mmHg und/oder <sup>2</sup>



### Individueller Zielblutdruck: <sup>2</sup>

- Vom Anästhesisten vor Gabe der Studienmedikation definiert
- Blutdruck (Ziel-SBP<sub>min</sub>), der durch die Behandlung mindestens erreicht werden muss <sup>2,3</sup>

\*gegenüber dem präoperativen Basiswert <sup>2,3</sup>  
†bis 15 Minuten nach Gabe der Studienmedikation  
IOH, intraoperative Hypotonie; SBP, Systolischer Blutdruck; Ziel-SBP<sub>min</sub>, Mindest-Zielblutdruck (systolisch).



# HYPOTENS-Studie Endpunkte

## Primäres Studienziel

Präzision und Schnelligkeit des Blutdruckanstiegs ohne gleichzeitigen relevanten Anstieg der Herzfrequenz  
Beobachtungszeit: 15 Minuten

### Primäre Endpunkte

1. Fläche unter der Kurve (AUC) zwischen dem SBP und dem individuell festgelegten Ziel-SBP<sub>min</sub>
2. Inzidenz einer neu auftretenden Tachykardie

### Sekundäre Endpunkte

- Anzahl zusätzlicher Antihypotonika-Boli und kreislaufstabilisierender Maßnahmen\*
- Therapie-Zufriedenheit (hinsichtlich Schnelligkeit und Präzision der Therapie)\*\*

### Post-hoc-Analysen

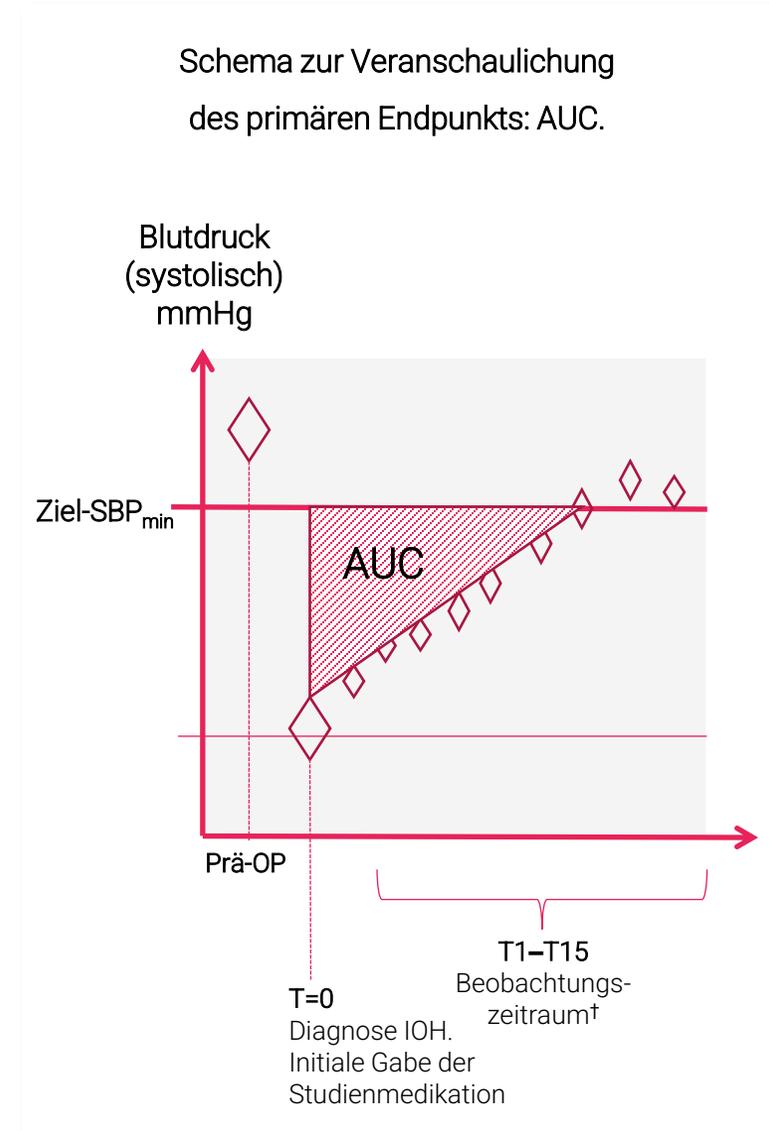
- Veränderung des SBP über die Zeit
- Veränderung der Herzfrequenz über die Zeit

\*z.B. Volumen- oder Noradrenalingabe, andere medikamentöse Therapien

\*\*Bewertung durch den Anästhesisten

†bis 15 Minuten nach Gabe der Studienmedikation

AUC, Fläche unter der Kurve; SBP, Systolischer Blutdruck; Ziel-SBP<sub>min</sub>, Mindest-Zielblutdruck (systolisch).



1. Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

# HYPOTENS-Studie Kohorte A

## Patienten-Charakteristika

Per-Protokoll-Analyse: 1496 Patienten

Initiale Dosis:

- **Akrinor®**: 60 mg\* (79 mg\*/kg KG)
- Ephedrin: 12 mg (0,16 mg/kg KG)

Vergleichbare Anwendererfahrung mit der Studienmedikation:

≤3 Monate

- **Akrinor®**: 3,5 % (n=26)
- Ephedrin: 2,8% (n=21)

>3 Monate

- **Akrinor®**: 96,5 % (n=723)
- Ephedrin: 97,2 % (n=726)

\*bezogen auf Cafedrin  
1. Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

Parameter	Akrinor® (n=749)	Ephedrin (n=747)
Demographische Parameter		
Alter (Jahre)	70	70
Gewicht (kg)	79	81
Größe (cm)	170	170
ASA-Klasse, II/III/IV (%)	57/42/1	60/39/1
Antihypertonika, nicht abgesetzt		
Beta-Blocker	50	54
Alpha- und Beta-Blocker	29	37
Alpha-Blocker	2	1
RAAS-Inhibitoren	4	4
	25	23
Kardiovaskuläre Komorbiditäten (%)		
Hypertonie	72	78
Linksventrikuläre Herzinsuffizienz	66	73
	10	11

Dargestellt sind Mittelwerte bzw. prozentuale Häufigkeiten (%)

# HYPOTENS-Studie Kohorte A

## Ergebnis:

### Primäre Endpunkte

1: Die AUC war im Akrinor®-Arm tendenziell größer. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

2: Inzidenz von neu auftretenden Tachykardien lag in der per-Protokoll-Analyse-Population bei 5%. Die Inzidenz war in beiden Armen vergleichbar.

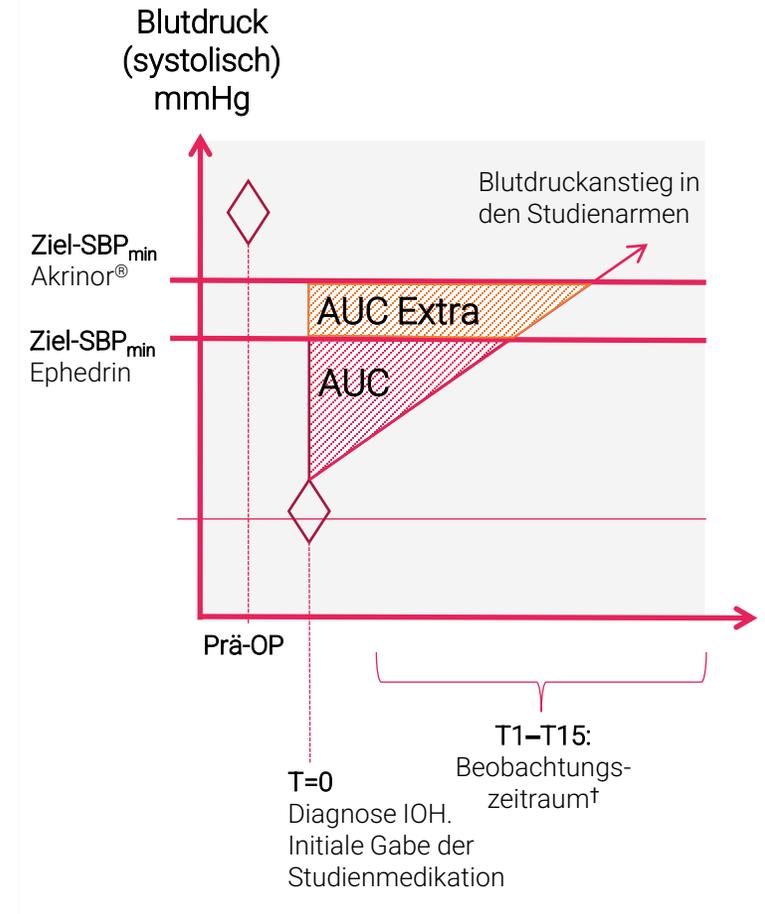
**Beachte:** Der von den Ärzten angestrebte Ziel-SBP<sub>min</sub> lag im Akrinor®-Arm höher, was das Ergebnis des primären Endpunkts 1 maßgeblich beeinflusste.

**Grund:** Der primäre Endpunkt 1 ist nicht nur von Schnelligkeit und Präzision der Studienmedikation abhängig, sondern auch von der angestrebten SBP-Änderung.

### Mögliche Erklärung der abweichenden Ziel-SBP<sub>min</sub>:

Die Ärzte im Akrinor®-Arm strebten höhere Zielblutdrücke an, da sie bei Akrinor® einen stärkeren Effekt auf den Blutdruck antizipierten. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der betreffenden *post-hoc*-Analyse unterstützt.

Einfluss eines höheren Ziel-SBP<sub>min</sub> auf den primären Endpunkt (Schema).



†bis 15 Minuten nach Gabe der Studienmedikation  
AUC, Fläche unter der Krume; SBP, Systolischer Blutdruck; Ziel-SBP<sub>min</sub>, Mindest-Zielblutdruck (systolisch).

1. Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

## HYPOTENS-Studie Kohorte A

### Ergebnis:

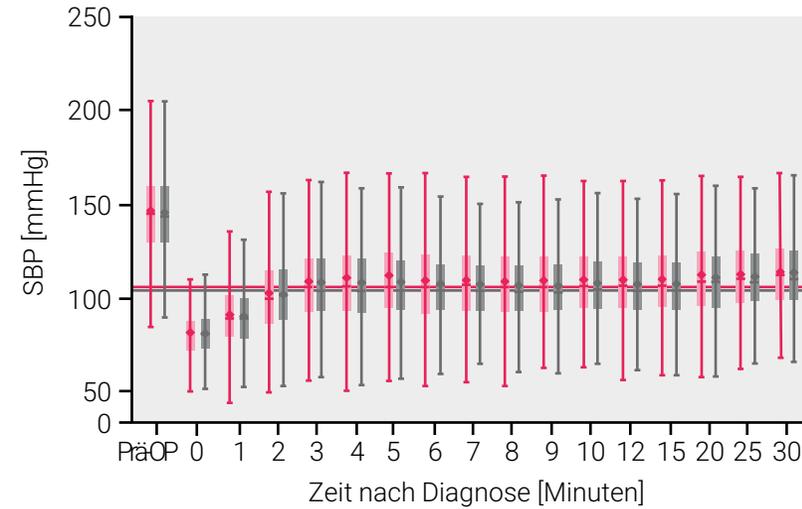
### Post-hoc-Analyse

- Diagnose Hypotonie: 14 Min (Akrinor®) und 12 Min (Ephedrin) nach Anästhesieeinleitung
- Der Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnose war in beiden Armen vergleichbar:
  - SBP: 81 mmHg
  - MAP: 60 mmHg

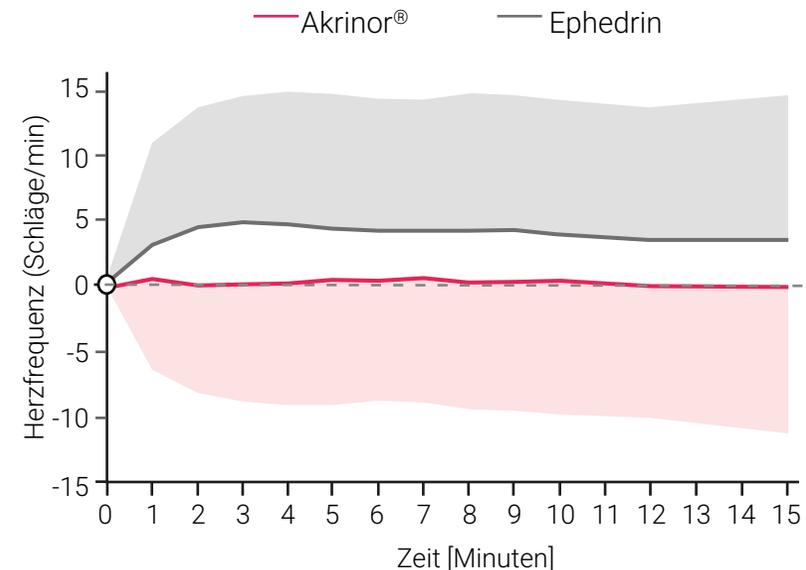
Akrinor® stabilisiert den Blutdruck schnell und präzise

- Höhere SBP-Werte ab der 5. Minute ( $p < 0.02$ )

Die Herzfrequenz bleibt unter Akrinor® nahezu unverändert



Systolischer Blutdruck im zeitlichen Verlauf. Dargestellt sind Mittelwert (◆), Median (-), 25%/75%-Perzentil (Beginn und Ende der Box) und 1,5-facher Interquartilsabstand (Whisker). Die horizontalen Linien repräsentieren den jeweiligen  $SBP_{min}$ . Der Behandlungseffekt ist statistisch signifikant ( $p < 0.0001$ ).



Verlauf der Herzfrequenz nach initialer Gabe der Studienmedikation. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Behandlungsunterschiede sind statistisch signifikant ( $p < 0.0001$ ).

HF, Herzfrequenz; SBP, Systolischer Blutdruck; Ziel- $SBP_{min}$ , Mindest-Zielblutdruck (systolisch); MAP, mittlerer arterieller Blutdruck. Abbildungen modifiziert nach Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

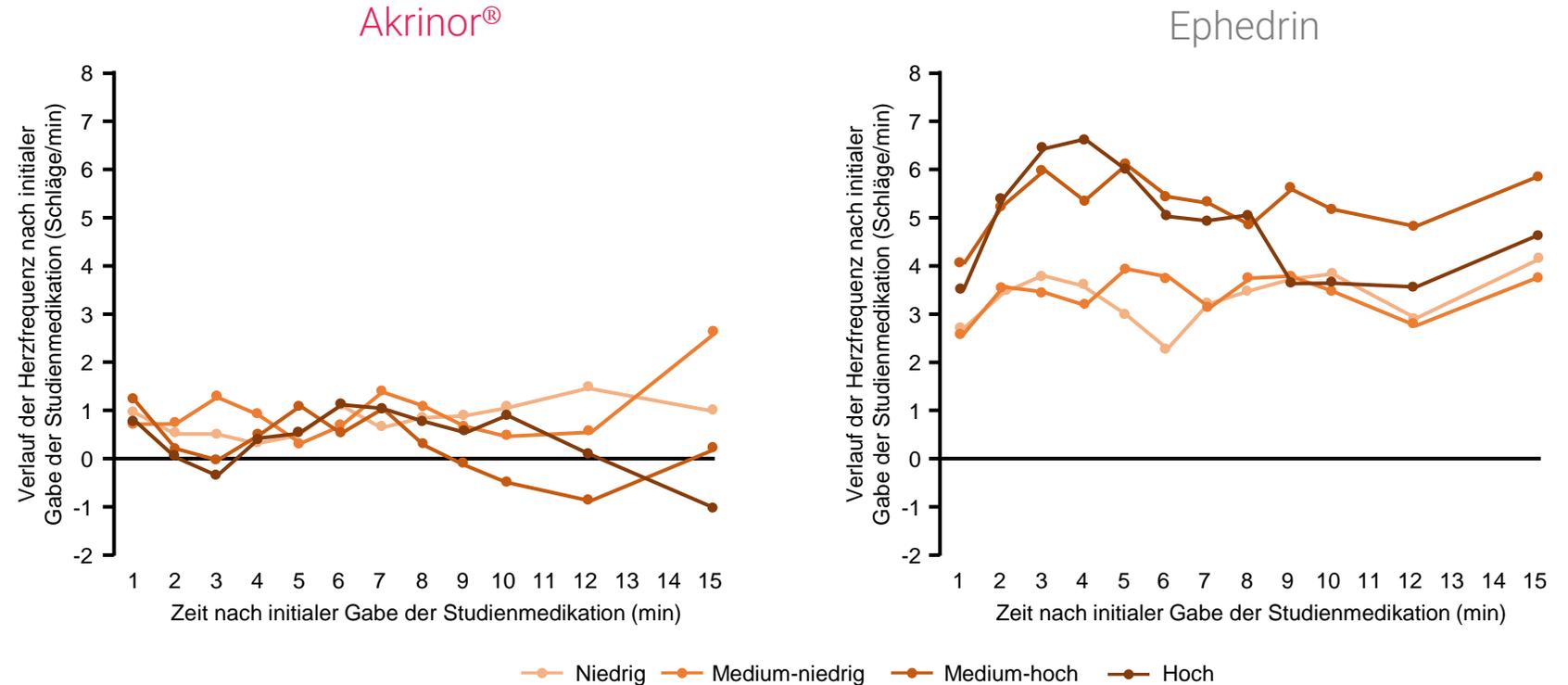
1. Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

# HYPOTENS-Studie Kohorte A

## Ergebnis: Post-hoc-Analyse

- **Akrinor®:** Die Herzfrequenz bleibt dosisunabhängig weitgehend unverändert
- **Ephedrin:** Dosisabhängige Erhöhung der Herzfrequenz

Verlauf der Herzfrequenz nach initialer Gabe der Studienmedikation



Dosisgruppen definiert als:

- |                          |                                   |                                 |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| • <b>Niedrig:</b>        | Akrinor®: <0.55 mg/kg;            | Ephedrin: <0.11 mg/kg           |
| • <b>Medium-niedrig:</b> | Akrinor®: ≥0.55 bis <0.68 mg/kg;  | Ephedrin: ≥0.11 bis <0.14 mg/kg |
| • <b>Medium-hoch:</b>    | Akrinor®: ≥0.684 bis <0.96 mg/kg; | Ephedrin: ≥0.14 bis <0.18 mg/kg |
| • <b>Hoch:</b>           | Akrinor®: ≥0.96 mg/kg;            | Ephedrin: ≥0.18 mg/kg           |

Für vergleichbare Gruppengrößen erfolgte eine Kategorisierung auf Basis der Perzentilen (p25%, p50%, p75%).

1. Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

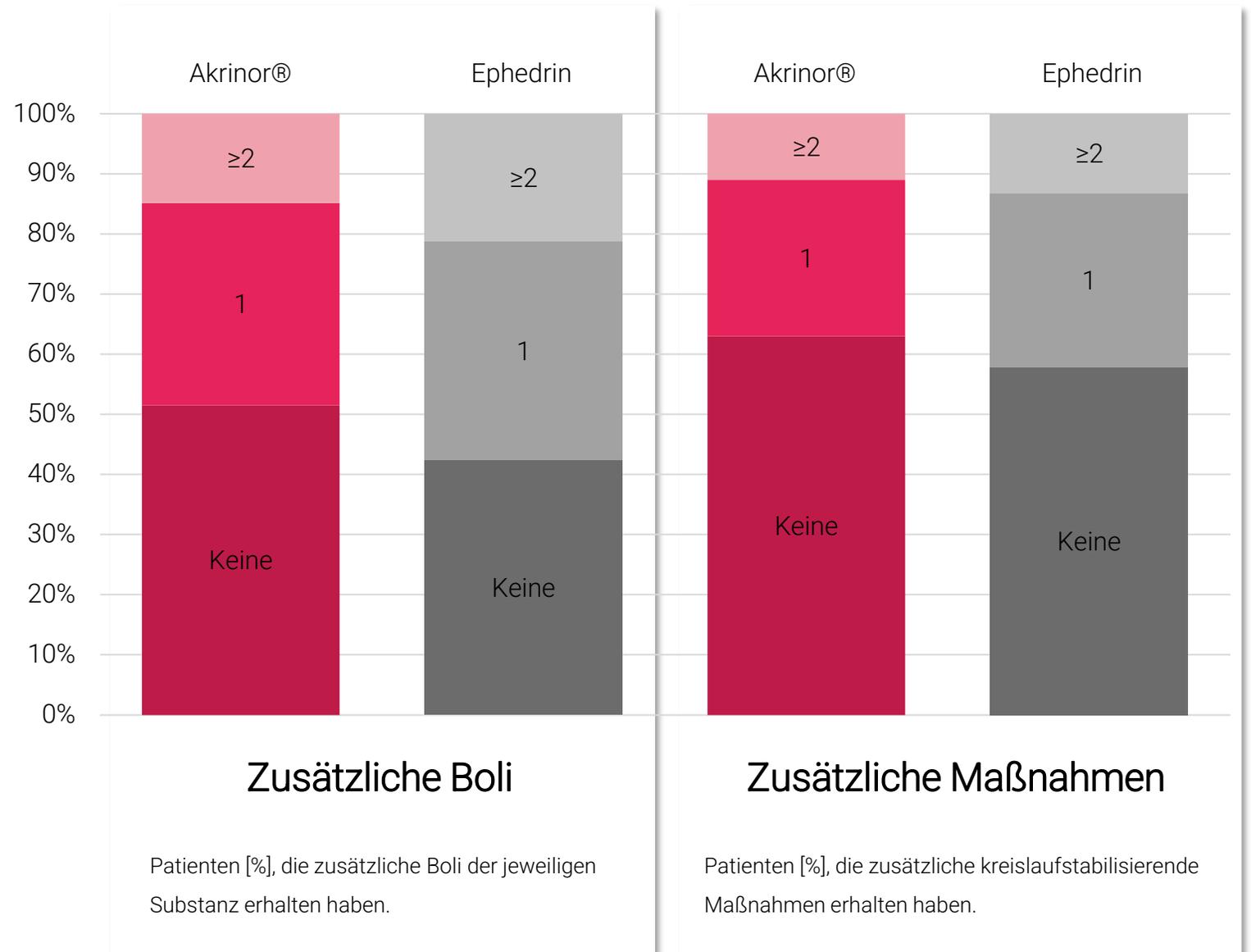
Abbildungen modifiziert nach Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

## HYPOTENS-Studie Kohorte A

Ergebnis:

### Sekundäre Endpunkte

Im Akrinor®-Arm wurden weniger zusätzliche Boli der jeweiligen Substanz ( $p < 0.0001$ ) und weniger zusätzliche kreislaufstabilisierende Interventionen durchgeführt ( $p < 0.0032$ )



1. Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

Abbildungen modifiziert nach Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

## HYPOTENS-Studie Kohorte A

Ergebnis:

Sekundäre Endpunkte,  
Zusätzliche kreislauf-  
stabilisierende Maßnahmen

Parameter, n (%)	Akrinor® (n=749)		Ephedrin (n=747)	
	Maßnahmen	Patienten	Maßnahmen	Patienten
Zusätzliche Interventionen	360 (100)	276 (100*   37**)	448 (100)	314 (100*   42**)
Volumengabe (z.B. Hydroxyethylstärke, Gelatine, Blutprodukte, etc.)	145 (40)	140 (51*   19**)	169 (38)	165 (53*   22**)
Lagerungsanpassung (Verbesserung des venösen Rückstroms)	68 (19)	68 (25*   9**)	107 (24)	104 (33*   14**)
Abflachen der Anästhesietiefe	112 (31)	110 (40*   15**)	87 (20)	86 (27*   12**)
Noradrenalin-Gabe	18 (5)	18 (7*   2*)	67 (15)	63 (20*   8**)

\*Prozentuale Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, die eine zusätzliche Intervention erhalten.

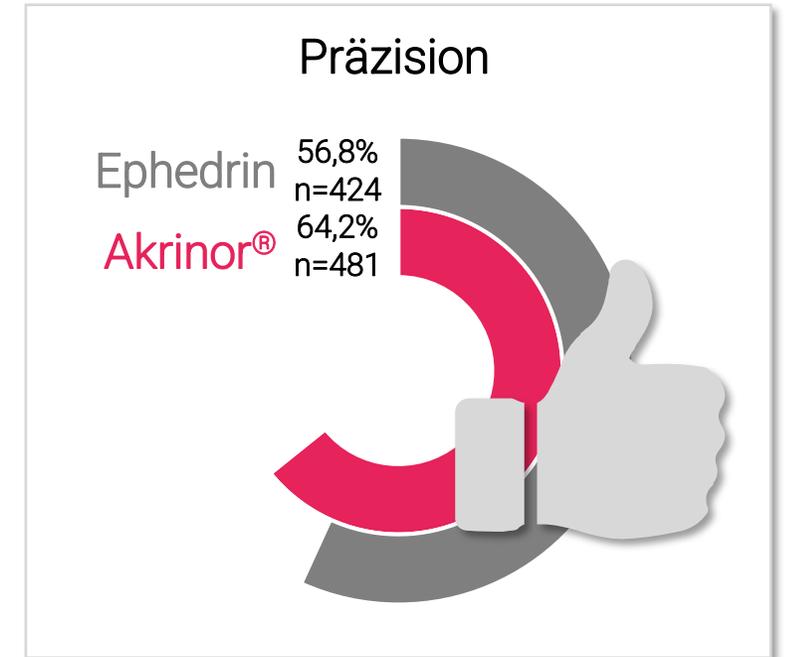
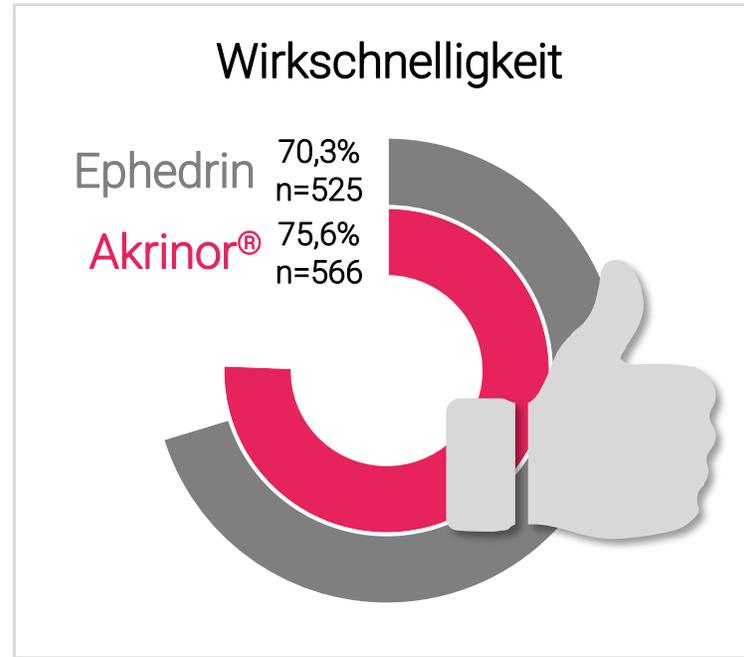
\*\*Prozentuale Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten bzw. Maßnahmen im jeweiligen Studienarm.

## HYPOTENS-Studie Kohorte A

### Therapie-Zufriedenheit

Bewertung der Therapie mit Akrinor® oder Ephedrin hinsichtlich Schnelligkeit und Präzision mit welcher der Zielblutdruck erreicht wurde. Benotungen mit 1 (sehr gut) bis 6 (sehr schlecht).

### Therapie-Zufriedenheit Sehr gut oder gut



n, (%)	Akrinor®	Ephedrin
Zufriedenheit – Wirkschnelligkeit Sehr gut oder gut*	566 (75,6)	525 (70,3)
Zufriedenheit – Präzision Sehr gut oder gut*	481 (64,2)	424 (56,8)

1. Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

Tabelle modifiziert nach Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.

# HYPOTENS-Studie Kohorte A

## Diskussion und Zusammenfassung

#### IOH-Diagnose-Stellung

- erfolgt vorwiegend im Rahmen der Anästhesie-Einleitung <sup>1</sup>
- Blutdruckabfall ist wahrscheinlich Propofol-induziert <sup>1</sup>



#### Studienmedikation antagonisiert hämodynamische Wirkung von Propofol

- scheint so besonders geeignet zu sein (*Ino-Pressoren*) <sup>1</sup>
  - positiv inotrope Wirkung
  - moderate Gefäßtonisierung

#### Zeitpunkt der IOH-Diagnose nach Anästhesie-Einleitung

- Akrinor®: 14 Minuten <sup>1</sup>
- Ephedrin: 12 Minuten <sup>1</sup>

#### Blutdruck zum Zeitpunkt der IOH-Diagnose im Vergleich zu Angaben aus der Literatur

	SBP [mmHg]	MAP [mmHG]	SBP-Abfall [%]
Definition IOH (HYPOTENS-Studie) <sup>1</sup>	<100	-	>20
Kritische Blutdruckgrenzwerte <sup>2,3</sup> (Literatur)	<100	60–70	>20
Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnose IOH (HYPOTENS-Studie) <sup>1</sup>	81	60	45% (Akrinor®) 44% (Ephedrin)

1. Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.  
 2. Welte, M. et al., Anaesthesist. 2020;69(9):611-622.  
 3. Sessler DI et al., Br J Anaesth. 2019;122(5):563-574

IOH, intraoperative Hypotonie; MAP, mittlerer arterieller Blutdruck; SBP, Systolischer Blutdruck;

# HYPOTENS-Studie Kohorte A

## Diskussion und Zusammenfassung

### AUC-Wert



Akrinor® Ephedrin

### Tachykardien (5%)\*



Akrinor® Ephedrin

### Maßnahmenzahl\*\*



Akrinor® Ephedrin

### Therapiezufriedenheit



Akrinor® Ephedrin

## Akrinor® vs. Ephedrin

### Vergleichbare AUC-Werte <sup>1</sup>

- **Mögliche Erklärung:** Die Ärzte im Akrinor®-Arm strebten höhere Zielblutdrücke an, da sie einen stärkeren Effekt auf den Blutdruck antizipierten. <sup>1</sup>
- *Post-hoc*-Analyse zeigt **höhere Blutdruckwerte unter Akrinor®** ab der 5. Minute <sup>1</sup>

### Vergleichbare Anzahl neu auftretender Tachykardien <sup>1</sup>

- *Post-hoc*-Analyse zeigt: Weitegehend **unveränderte Herzfrequenz unter Akrinor®**. <sup>1</sup>  
Dies entspricht den Angaben aus der Literatur <sup>2</sup>

### Weniger zusätzliche Boli/kreislaufstabilisierende Maßnahmen unter Akrinor®

- **Mögliche Erklärung:** Anästhesisten im Ephedrin-Arm applizierten eine geringere initiale Dosis, um eine Dosis-abhängige Erhöhung der Herzfrequenz, wie in der Studie beobachtet, zu vermeiden <sup>1</sup>

### Therapiezufriedenheit unter Akrinor® höher bei gleicher Anwendererfahrung

- **Mögliche Erklärung:** Therapiemaßnahmen zur ergänzenden IOH-Korrektur waren seltener erforderlich <sup>1</sup>

\*neu aufgetretene Tachykardien.

\*\*weniger zusätzliche Boli und kreislaufstabilisierende Maßnahmen unter Akrinor®.

IOH, intraoperative Hypotonie.

1. Eberhart L. et al., Anästhesist. 2021;70(4):298-307.  
2. Bein B., et al., Front Pharmacol. 2017 Feb 21;8:68.

## HYPOTENS-Studie Kohorte A

### FAZIT

#### Kreislaufstabilisierung



Hinsichtlich der Kreislaufstabilisierung war keine der beiden Therapieoptionen überlegen.



*Post-hoc*-Analysen deuten darauf hin, dass Akrinor® unter Routinebedingungen eine zielorientiertere und einfacher zu steuernde Kreislaufstabilisierung ermöglicht.

**Akrinor® 200 mg/2 ml + 10 mg/2 ml Injektionslösung**

**Wirkstoff:** Cafedrin-HCl/Theodrenalin-HCl. **Zusammensetzung:** Jede Amp. mit 2 ml Injektionslsg. enth.: 200 mg Cafedrinhydrochlorid, 10 mg Theodrenalinhydrochlorid. **Sonst. Bestandt.:** Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) max. 0,4 mg (entspr. max. 0,27 mg SO<sub>2</sub>), Ethanol 96 %, Glycerol 85 %, Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke. Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Essigsäure (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Therapie anästhesiebedingter klinisch relevanter Blutdruckabfälle bei Erw., Therapie klinisch relevanter Hypotonien in der Notfallmedizin bei Erw. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. Cafedrinhydrochlorid, Theodrenalinhydrochlorid, Natriummetabisulfit od. einen d. sonst. Bestandt., Hypertonie, Mitralstenose, Engwinkelglaukom, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Prostataadenom mit Restharnbildung, Bronchialasthmatiker mit Sulfitüberempfindlichkeit. **Warnhinw.:** AM enth. 12 Vol.-% Alkohol, Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) max. 0,4 mg (entspr. max. 0,27 mg SO<sub>2</sub>) u. weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Akrinor darf nicht währ. der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderl. Bei Anwendung in der Stillzeit ist Vorsicht geboten. **Nebenwirkungen:** Herzklopfen, bes. bei schweren Herzgefäßerkrank. sind pektanginöse Beschwerden bzw. deren Verstärkung u. ventrikuläre Rhythmusstör. mögl. Tachykardie u. Hypertonie. Bes. Hinw.: Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreakt. hervorrufen (insb. bei Bronchialasthmatikern), die sich als Erbrechen, Durchfall, Bronchospasmen, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstör. od. Schock äußern können. Verkehrshinweis! **Wechselwirkungen:** Beta-Blocker, DL-Norephedrin u. Ephedrin, Halothan. Währ. u. bis zu 2 Wo. nach Einn. v. MAO-Hemm. soll Akrinor nicht angew. werden. Natriumdisulfit ist eine sehr reakt.-fähige Verbindung. Es muss damit gerechnet werden, dass m. Akrinor zus. verabreichtes Thiamin (Vit. B1) abgebaut wird. **Dosierung:** Die i.v. Gabe sollte nach klinischer Wirkung fraktioniert erfolgen: z.B. nach Verdünnung mit NaCl 0,9% Lösung auf 10 ml in Einzelgaben von 1 ml dieser verdünnten Lösung. Max. TD beträgt 3 Amp. Injektionslösung kann i.m. und i.v. angewendet werden. **Status:** Verschreibungspflichtig. **Stand:** 8/19. ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm

