

# HERO-Studie

Akrinor<sup>®</sup> versus Noradrenalin:  
**Vergleich** der  
**hämodynamischen Wirkung.**

Zusammenfassung relevanter Studienergebnisse  
einer offenen, randomisierten, multizentrischen Studie.

HERO-Studie: EudraCT number: 2021-001954-76; DRKS00028589

**AKRINOR<sup>®</sup>**

Bewährt. Vertraut. Verlässlich.



## Hintergrundinformation: Was hinter der HERO-Studie steckt

### Eine IOH ist ein medizinischer Notfall

Es ist inzwischen gut belegt, dass intraoperative Hypotonien (IOH) mit gravierenden Folgekomplikationen einhergehen. [4] Sowohl das Ausmaß als auch die Zeitdauer der IOH spielen dabei eine zentrale Rolle. [4] In Hinblick auf das Blutdruckmanagement werden häufig Absolutwerte von 60-70 mmHg als untere Grenzwerte des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) empfohlen. [5]

### „Normotension“ als Therapieziel

In der klinischen Praxis ist das Heranziehen eines unteren Grenzwerts (z. B. MAP 65 mmHg) als Trigger für Therapiemaßnahmen jedoch nicht unproblematisch

- da dies zwangsläufig zu zeitweisen Unterschreitungen des Grenzwerts führt (wegen der hohen Dynamik und der Reaktionszeit bis zur Einleitung der Therapiemaßnahmen).
- weil individuelle Patientinnen und Patienten sich in Bezug auf den minimal noch akzeptablen Blutdruck von der Gesamtpopulation unterscheiden können. [6]

Das Ziel sollte es daher sein, Blutdruckwerte anzu- steuern, bei denen man sicher sein kann, dass die betroffene Person optimal versorgt ist: „Normoten- sion“.

### Warum ein adäquates HZV wichtig ist

Ziel der Blutdrucktherapie ist es, eine adäquate Perfusion und Oxygenierung der Organe sicherzu- stellen. Der MAP ist die wichtigste Determinante des Perfusionsdrucks. Ein ausreichend hoher MAP ist unerlässlich für die Aufrechterhaltung der Autoregu- lation und somit eine Voraussetzung für einen ad- äquaten Blutfluss. Ein adäquater MAP zeigt jedoch nicht per se eine ausreichende Organperfusion und Sauerstoffversorgung an, da Blutdruck und Blutfluss

unterschiedliche Parameter sind ( $MAP = HZV \cdot SVR$ ). Die wichtigste hämodynamische Determinante für ein ausreichendes  $O_2$ -Angebot ist das HZV. [7] Das HZV wird durch die Variablen Vorlast, Kontraktilität und Nachlast beeinflusst.

### Warum eine balancierte Wirkung auf Herz und Gefäße wünschenswert ist

Ein wichtiger Aspekt der IOH-Therapie ist, dass sie der Ursache der IOH entgegenwirken sollte. [5] Eine anästhesiebedingte Hypotonie wird in der Re- gel durch eine Kombination aus Vasodilatation und gleichzeitig reduziertem HZV verursacht. [8] Somit ist zumindest aus theoretischen Überlegungen ein balancierter Effekt auf periphere Vasorezeptoren und kardiale Adrenorezeptoren wünschenswert. [8]

### Hämodynamische Effekte von Akrinor® und NA: Was bisher bekannt ist

Neben Akrinor® wird Noradrenalin (NA) häufig in Deutschland zur Therapie der IOH eingesetzt. [8,9] Während sowohl Akrinor® als auch NA den Blut- druck effektiv erhöhen, sind die zugrundeliegenden hämodynamischen Effekte verschieden. [9-12] Akri- nor® erhöht den MAP durch eine balancierte Wirkun- gen auf Vorlast, Kontraktilität und Nachlast, wäh- rend die Herzfrequenz weitgehend nicht beeinflusst wird. Das HZV wird gesteigert. [9] NA weist starke  $\alpha$ -adrenerge und leichte  $\beta$ -adrenerge Wirkungen auf, was zu einer starken Vasokonstriktion und einer weniger starken Steigerung der Inotropie führt. Der Anstieg des Blutdrucks kann eine reflexartige Bra- dykardie verursachen. Das HZV wird reduziert oder leicht erhöht. [11,12]

Bislang fehlten Vergleichsstudien.



## Ziel: Welche Ziele mit der HERO-Studie verfolgt wurden

Das Ziel der HERO-Studie (EudraCT number: 2021-001954-76; DRKS00028589) ist es, die hämodynami- schen Effekte von Akrinor® und NA zur Therapie der IOH zu vergleichen. [3] Es wurden 2 zu prüfende Hypo- thesen aufgestellt: [3]

**1** Die Steigerung des HZV unter Akrinor® ist ausgeprägter als unter NA.

**2** Akrinor® als kontinuierliche Infusion appliziert, ist der Behandlung mit NA zur Blutdruckstabilisierung nicht unterlegen.

### Akrinor® zur Anwendung als kontinuierliche Infusion\*



Akrinor® zur Gabe als kontinuierliche Infusion wurde in Deutschland zwischen 1971 und 2005 vermarktet. [13] Das Medikament wurde 2005 vom Markt genommen, da die Anforderungen umfangreicher Nachzulassungsverfahren vom damaligen Zulassungsinhaber AWD.pharma GmbH & Co. KG nicht in der geforderten Zeit erfüllt werden konnten. [14] Eine kontinuierliche Akrinor®- Infusionsgabe erscheint jedoch aus verschiedenen Gründen vorteilhaft [3]:

- Nach wiederholten Akrinor®-Bolusinjektionen erscheint es sinnvoll, Ärztinnen und Ärzten die Option einer Akrinor®-Dauerinfusion zu bieten.
- In der klinischen Praxis wird Akrinor® bereits als kontinuierliche Infusion (Off-Label-Use) appliziert.

Anhand der HERO-Studie soll eine Zulassungserweiterung für die Gabe von Akrinor® als kontinuierliche Infusion erwirkt werden.

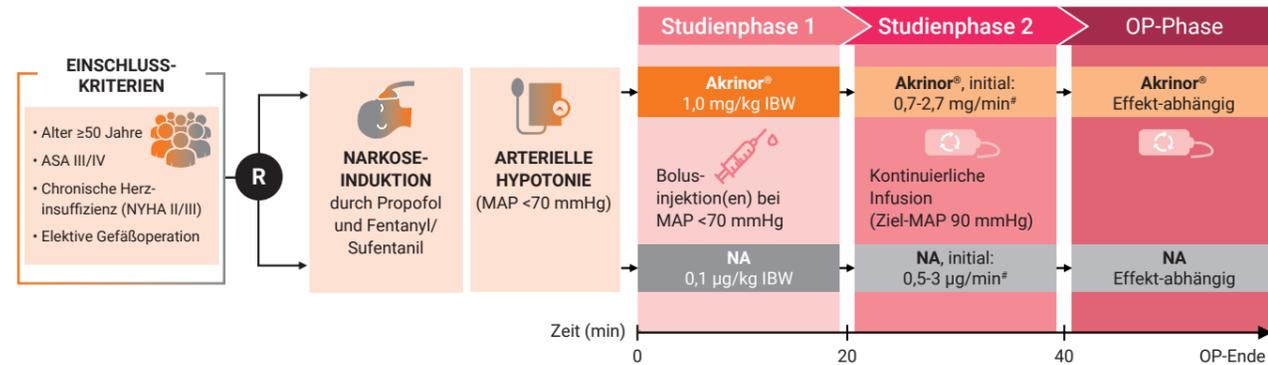
\* Akrinor® ist zur intravenösen Injektionsgabe zugelassen. [Akrinor®, 03/2023 SmPC]  
Die kontinuierliche Infusionsgabe ist nicht Bestandteil der Zulassung.



# Studiendesign: Wie die HERO-Studie durchgeführt wurde

## Zwei Studienphasen

Die HERO-Studie ist eine multizentrische, zweiarmige, offene, randomisierte, klinische Studie in Deutschland mit 9 Zentren. [3] Die Patientenrekrutierung erfolgte zwischen 05/2022 bis 12/2023. Es wurden 221 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Studie umfasst zwei Studienphasen:



<sup>#</sup> initiale Laufrate in Abhängigkeit des MAP zu Beginn der Phase 2, danach Titrierung nach Effekt (Ziel-MAP 90 mmHg), Notfallbolus (0,5 mg Cafedrin/kg IBW bzw. 0,05 µg NA/kg IBW) bei MAP < 70 mmHg (siehe [2]).

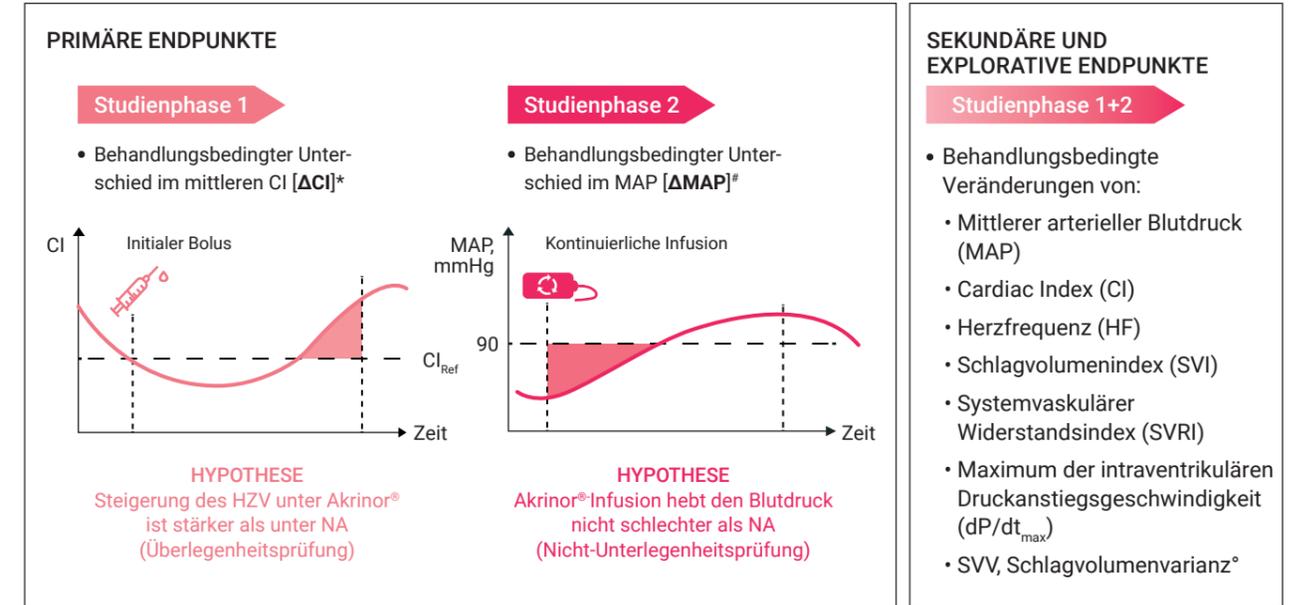
ASA, Risikoklassifikation der American Society of Anaesthesiologists; CI, Cardiac Index; Akrinor®, IBW, idealisiertes Körpergewicht; MAP, mittlerer arterieller Blutdruck; NA, Noradrenalin; NYHA, New York Heart Association; OP, Operation; R, Randomisierung.

**Abbildung 1:** Einschlusskriterien, Studiendesign mit Studienphase 1 und 2, mod. nach [1,3]

Die hämodynamischen Daten wurden in Echtzeit durch erweitertes hämodynamisches Monitoring (Hemo-Sphere Monitor, Edwards Lifesciences) erfasst. [3]

Eine ausführliche Beschreibung des Studiendesigns wurde im Jahr 2023 von Vojnar et al. veröffentlicht [3]

## Zwei primäre Endpunkte



\*berechnet als die Differenz der Mittelwerte der einzelnen Flächen über dem Referenz-CI ( $CI_{ref}$ ).  $CI_{ref}$ : CI-Messung zum Zeitpunkt der ersten Bolusgabe. Auf Überlegenheit wird geschlossen, wenn ein positiver  $\Delta CI$  auf dem einseitigen Alpha-Niveau 0,025 nachgewiesen werden kann. <sup>#</sup>berechnet als mittlere Differenz zwischen Flächen unterhalb des MAP-Zielwertes (90 mmHg). Nicht-Unterlegenheit wird angenommen, wenn  $\Delta MAP$  bei einem einseitigen Alpha-Niveau von 0,025 nachweislich niedriger ist als die Nicht-Unterlegenheitsgrenze (5 mmHg). <sup>°</sup>Nur explorativer Endpunkt.

CI, Cardiac Index;  $dP/dt_{max}$ , Maximum der intraventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit; HF, Herzfrequenz; HZV, Herzzeitvolumen; KI, Konfidenzintervall; MAP, mittlerer arterieller Blutdruck; SVI, Schlagvolumenindex; SVRI, systemvaskulärer Widerstandsindex.

**Abbildung 2:** Primäre und sekundäre Endpunkte, mod. nach [1,3]

## Umrechnungstabelle Akrinor®

	Minuten			Hinweis: Der vollständige Wirkungseintritt erfolgt bei Akrinor® verzögert. Daher Reduktion der Laufrate vor „Ablauf der Minuten“, wenn ein deutlicher Trend zu beobachten ist.
	2,5	3	4	
20 mL/h entsprechen 400 mg/h, bzw. (7 mg/min)			1/8	1 Ampulle Akrinor® (2 mL) = 200 mg Cafedrin
30 mL/h entsprechen 600 mg/h, bzw. (10 mg/min)			1/5	
40 mL/h entsprechen 800 mg/h, bzw. (13 mg/min)		1/5		
50 mL/h entsprechen 1000 mg/h, bzw. (17 mg/min)	1/5	1/4	1/3	

\*Akrinor ist zur Bolus-Injektion zugelassen. Die kontinuierliche Gabe ist nicht Bestandteil der Zulassung.

**Abbildung 3:** Informationen zu den in der Studie eingesetzten Laufraten sowie Umrechnungstabelle zum besseren Verständnis der angewendeten Laufraten.



# Ergebnisse: Was die Daten der HERO-Studie gezeigt haben

## Vergleichbare Charakteristika der Patientinnen und Patienten

Das Per-Protokoll-Kollektiv umfasst 188 Datensätze (Akrinor®: n=96; NA: n=92). [1] Die Patientencharakteristika sind vergleichbar. Im NA-Arm war jedoch der Anteil an Personen mit NYHA-Klasse III größer als im Akrinor®-Arm. [Abb. 4] [1]

Patientencharakteristika	Akrinor® (n=96)	NA (n=92)	Ausgangswerte	Akrinor® (n=96)	NA (n=92)
Männlich/Weiblich, %	67 / 33	66 / 34	<b>Vitalzeichen (Mittelwerte)*</b>		
Mittleres Alter, Jahre (±SD)	70 (± 9,0)	71 (± 7,3)	MAP*, mmHg (±SD)	100 (± 10,5)	96 (± 13,4)
Mittlere Körpergröße, cm (±SD)	172 (± 8,9)	172 (± 9,8)	HF, bpm (±SD)	75 (± 14,0)	77 (± 13,1)
Mittleres Körpergewicht, kg (±SD)	78 (± 15,7)	78 (± 15,7)	<b>Mittlere hämodynamische Ausgangswerte**</b>		
Mittleres Idealgewicht, kg (±SD)	67 (± 9,6)	66 (± 10,4)	MAP, mmHg	104 (± 15,2)	100 (± 16,0)
ASA, %			CI, L/min/m <sup>2</sup>	3,3 (± 0,9)	3,3 (± 0,9)
III	97	98	HF, bpm	70 (± 11,4)	72 (± 12,2)
IV	3	2			
NYHA-Klasse, %					
II	91	75			
III	9	25			
Betablocker-Einnahme am OP-Tag, %	47	50			

\* der MAP wurde aus systolischem und diastolischem Blutdruck berechnet.

\*1-45 Tage vor Operation. \*\*vor Anästhesie-Einleitung.

ASA, Risikoklassifikation der American Society of Anaesthesiologists; bpm, Schläge pro Minute; CI, Cardiac Index; HF, Herzfrequenz; MAP, mittlerer arterieller Blutdruck; NA, Noradrenalin; NYHA, New York Heart Association; OP, Operation; SD, Standardabweichung.

Abbildung 4: Charakteristika und hämodynamische Ausgangswerte der Patientinnen und Patienten, mod nach [1]

## Kumulative Dosis von Akrinor® und NA in den Studienphasen 1 und 2

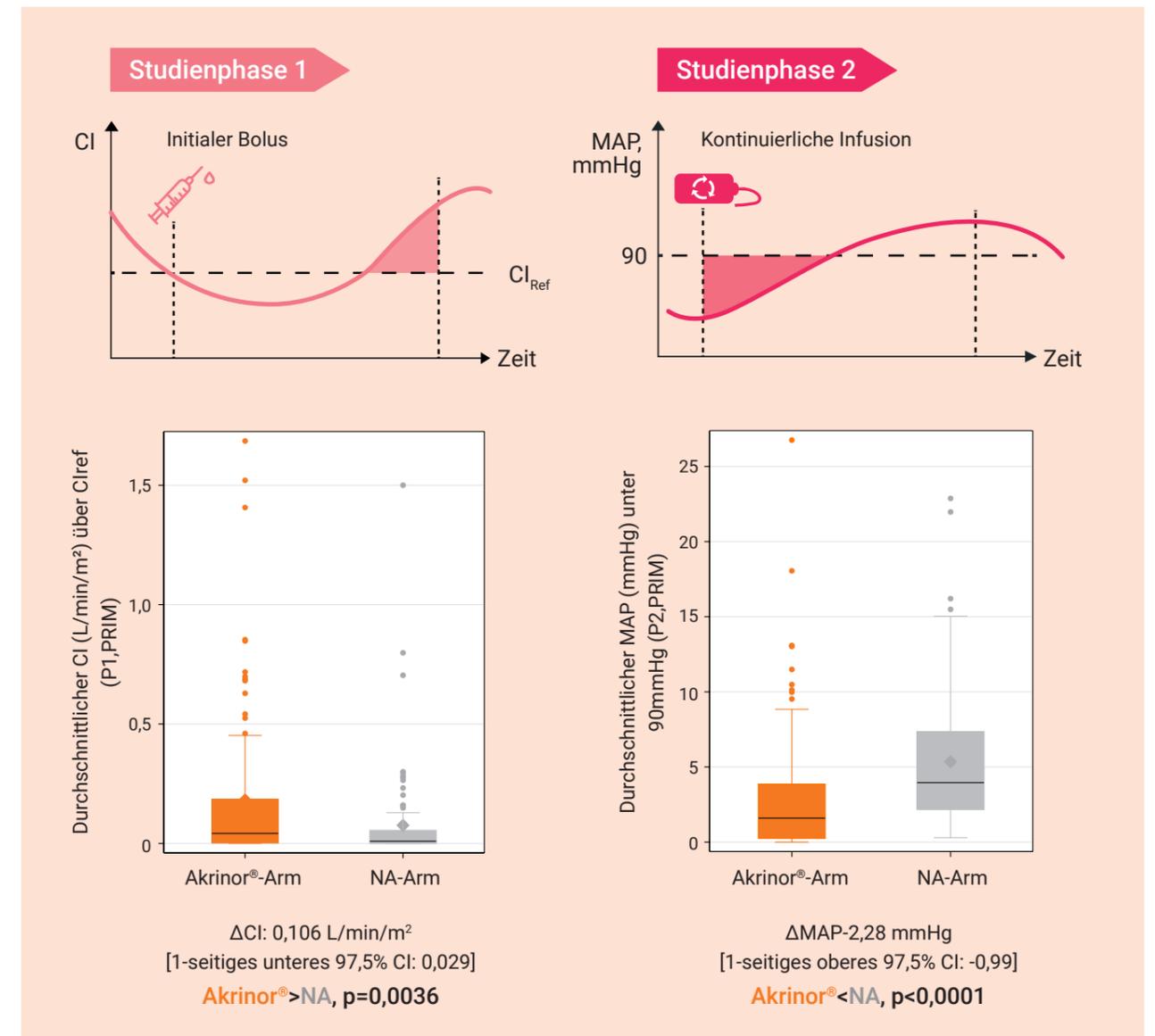
	Studienphase 1		Studienphase 2	
	Akrinor®	NA	Akrinor®	NA
<b>Kumulative Dosis</b>				
Mittelwert (±SD)	197 (± 150) mg	63 (± 43) µg	140 (± 241) mg	132 (± 75) µg
Median	156 mg	53 µg	80 mg	110 µg
<b>Anzahl Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen, n (%)</b>				
Boli	79 (80)	90 (97)	14 (15)	62 (67)
Maßnahmen	7 (7)	7 (8)	4 (4)	3 (3)
<b>Anzahl zusätzlicher Boli (Median)</b>	2	7,5	0	1
<b>Anzahl Anpassung Laufrate (Median)</b>	-	-	4*	6 <sup>§</sup>

<sup>§</sup>Anpassung der Laufrate erfolgte bei insgesamt 83 (87%, Akrinor®-Arm) und 92 (100%, NA-Arm) Patienten und Patientinnen.

Abbildung 5: Kumulative Dosis und zusätzliche Boli / Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung, mod. nach [1]

## Ausgeprägter Anstieg des Cardiac Index unter Akrinor®

Die Analyse der primären Endpunkte ergab: Die Überlegenheit des CI-Anstiegs unter Akrinor®- vs. NA-Bolus-Injektionen (p=0,0036) in Studienphase 1\* sowie die Nicht-Unterlegenheit der MAP-Stabilisierung unter kontinuierlicher Akrinor®- vs. NA-Infusion (p<0,0001) in Studienphase 2# konnte nachgewiesen werden. [Abb. 6] [1]

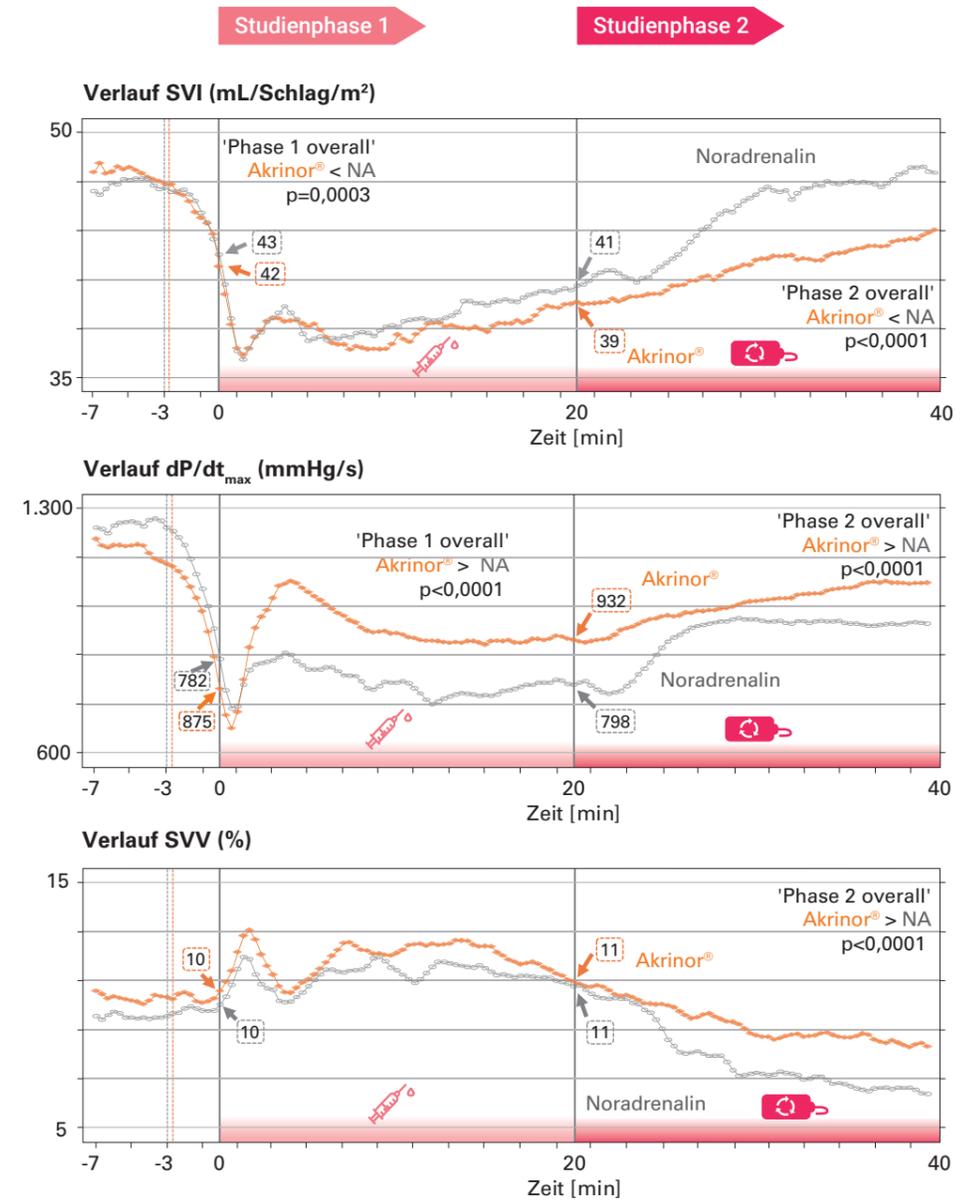
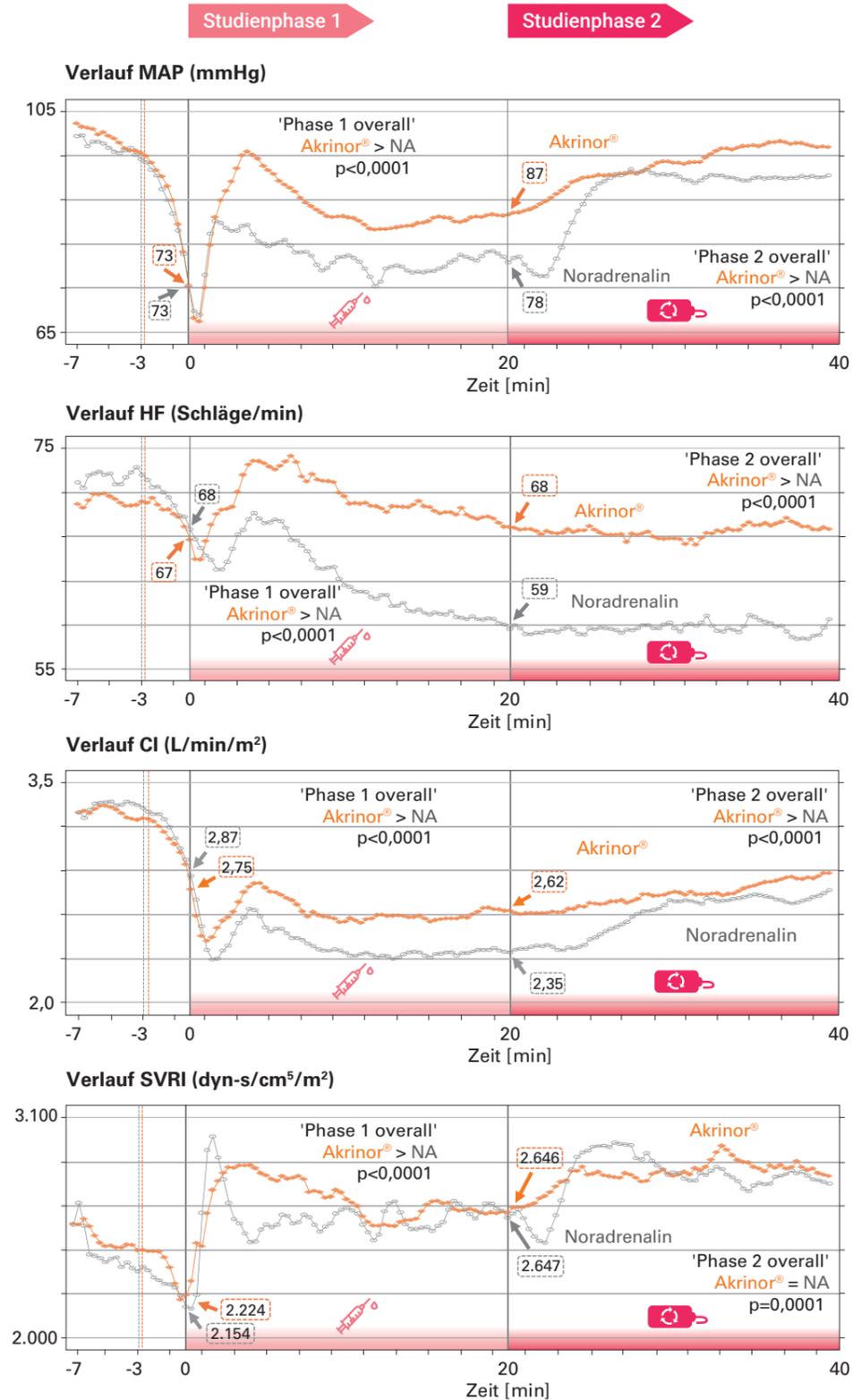


\*Unterschied im mittleren Cardiac Index [ΔCI] berechnet als die Differenz der Mittelwerte der einzelnen Flächen über dem Referenz-CI (Cl<sub>ref</sub>). Cl<sub>ref</sub>: CI-Messung zum Zeitpunkt der ersten Bolusgabe. #Unterschied im mittleren arteriellen Blutdruck [ΔMAP] berechnet als mittlere Differenz zwischen Flächen unterhalb des MAP-Zielwertes (90 mmHg).

Abbildung 6: Ergebnisse der primären Endpunkte, mod nach [1]

## Hämodynamische Effekte von Akrinor® im Vergleich zu Noradrenalin

Die Analyse der sekundären und explorativen Endpunkte ergab: Die Verläufe der hämodynamischen Effekte zeigten in der Studienphase 1 für MAP, CI, HF, SVRI,  $dP/dt_{max}$  (Akrinor®>NA,  $p<0,0001$ ) und SVI (Akrinor®<NA,  $p=0,0003$ ) signifikante Unterschiede [Abb. 8]. [1] In der Studienphase 2 zeigten die Verläufe der hämodynamischen Effekte für MAP, CI, HF,  $dP/dt_{max}$ , SVV (Akrinor®>NA,  $p<0,0001$ ) und für SVI (Akrinor®<NA,  $p<0,0001$ ) signifikante Unterschiede [Abb. 8]. Höhere CI-Werte unter Akrinor® basieren in beiden Studienphasen auf einem Erhalt der HF unter Akrinor® im Vergleich zu einer HF-Abnahme unter NA.



◆ Akrinor®, ○ Noradrenalin; Linien bei 2:45 min und 3:00 min vor Applikation der Studienmedikation markieren die Zeitpunkte der Anästhesie-Einleitung bei Akrinor® (orange) und Noradrenalin (grau).  
 CI, Cardiac Index;  $dP/dt_{max}$ , Maximum der intraventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit; HF, Herzfrequenz; MAP, mittlerer arterieller Blutdruck; MW, Mittelwert; NA, Noradrenalin; SVI, Schlagvolumenindex; SVRI, systemvaskulärer Widerstandsindex.

**Abbildung 8:** Mittelwerte der hämodynamischen Effekte nach initialer Bolusgabe von Akrinor® vs NA (Trendkurvenverläufe). Statistische Signifikanzen beziehen sich auf die jeweilige 'overall phase', mod. nach [1,2]



# Diskussion: Warum die Ergebnisse der HERO-Studie relevant sind

## Heiße Phase: IOH bereits 2 Minuten nach Anästhesieeinleitung

Häufig tritt im Rahmen der Anästhesieeinleitung ein relevanter Blutdruckabfall auf. [15] Viel Zeit zum Handeln bleibt aber nicht, denn die IOH muss richtig erkannt, eingeschätzt und zügig behandelt werden. Die Auswertung der vorliegenden Daten unterstreicht dies: Bereits 2 Minuten nach der Anästhesieeinleitung sank der MAP unter 70 mmHg.

## CI- und SVRI-Abfall als Ursache der anästhesiebedingten IOH im Visier

Während der OP können verschiedene hämodynamische Veränderungen einer IOH zugrunde liegen. In der Literatur werden sechs IOH-Endotypen beschrieben. [17] Im Rahmen der aktuellen Studie war ein kombinierter Abfall von CI und SVRI der Auslöser für die IOH. Doch das Verständnis des genauen Endotyps der IOH ist nur der erste Schritt. Viel wichtiger ist die Frage: Welche Maßnahmen lassen sich daraus ableiten? Denn die Therapie einer IOH sollte auf die zu Grunde liegende Ursache abzielen. [5]

## Akrinor® versus NA: Ein differenzierter Blick

Die bisherige Literatur zeigt: Akrinor® und NA beeinflussen die hämodynamischen Stellschrauben in unterschiedlicher Ausprägung. [9-12] Die HERO-Studie vergleicht die beiden Präparate für die Therapie der IOH zum ersten Mal miteinander. [3] Dies brachte die folgenden Ergebnisse:

- einem schnellen Wirkeintritt. Die blutdrucksteigernde Wirkung erfolgte in beiden Studienarmen 1 Minute nach Applikation [3], und
- einem Blutdruckanstieg infolge eines balancierten Effekts auf CI und SVRI. [3]

Unter Akrinor® war jedoch der CI-Anstieg aufgrund einer stabilen Herzfrequenz stärker ausgeprägt als unter NA. [3]

Die Effekte auf den SVI scheinen im Akrinor®-Arm vorwiegend aus der positiv inotropen Wirkung (Inopressor) und im NA-Arm aus der Vorlaststeigerung (Vasopressor) zu resultieren. Daher dürften die Bezeichnungen Inopressor für Akrinor® und Vasopressor für NA die hämodynamischen Effekte der beiden Antihypotonika am besten beschreiben. [3]

Und: Die Stabilisierung des Blutdrucks unter kontinuierlicher Akrinor®-Infusion\* ist der unter NA nicht unterlegen. Diese Vergleichsstudie liefert hochwertige Evidenz zur effektiven Anwendung von Akrinor® als kontinuierliche Infusion. [3]

## Fazit

Die Studienergebnisse untermauern, dass Akrinor®

- schnell den Blutdruck steigert, [1]
- zu einem stärker ausgeprägten CI-Anstieg führt und [1,2]
- die Herzfrequenz erhält. [1,2]

Der Begriff Inopressor (bestehend aus positiv inotrop und Vasopressor) trifft am besten auf Akrinor® zu. [1,2]

Diese Vergleichsstudie liefert hochwertige Evidenz zur effektiven Anwendung von Akrinor® als kontinuierliche Infusion\*. [1]

\*Akrinor® ist zur Bolus-Injektion zugelassen. Bei der Gabe von Akrinor® zur kontinuierlichen Infusion handelt es sich um einen Off-Label-Use.

# HERO-Studie – Slides

**HERO-Studie**  
Hämodynamische Effekte unter Bolusapplikation von Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) versus Noradrenalin zur Behandlung der intraoperativen Hypotonie unter Allgemeinanästhesie: Eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie in Deutschland (HERO-Studie)

Christine Galk<sup>1</sup>, Benjamin Vojnar<sup>2</sup>, Sascha Krauer<sup>2</sup>, Andreas Weyland<sup>2</sup>, Daniel Chappell<sup>2</sup>, Peter Krank<sup>2</sup>, Thilo von Groot<sup>2</sup>, Phil Klose<sup>2</sup>, Susanne Huljic-Lankinen<sup>2</sup>, Melanie Must<sup>2</sup>, Carla Davina Grundmann<sup>2</sup>, Jan Martin Wischermann<sup>2</sup>, Sven Hagemann<sup>2</sup>, Tilo Koch<sup>2</sup>, Stephan Weber<sup>2</sup>, Alexander Zarbock<sup>2</sup>, Leopold Eberhart<sup>2</sup> für die HERO-Studiengruppe

**HERO-Studie Einleitung**

- Intraoperative Hypotonien (IOH) sind mit Organschädigungen und Mortalität assoziiert<sup>1,2</sup>
- In Deutschland werden zur Therapie der IOH häufig Cafedrin/Theodrenalin (C/T) und Noradrenalin (NA) eingesetzt<sup>3,4</sup>
- Pharmakologische Eigenschaften und bisherige Daten deuten auf Unterschiede im hämodynamischen Profil hin<sup>5-7</sup>
- C/T ist für die Anwendung als Bolusinjektion zugelassen<sup>8</sup>
- Nach wiederholten C/T-Bolusinjektionen<sup>9</sup> erscheint es sinnvoll, Ärzten die Option einer kontinuierlichen C/T-Infusion\* zu bieten
  - Bislang gibt es keine Studie mit direktem Vergleich beider Arzneimittel

**Ziele:** 1. Untersuchung der hämodynamischen Effekte von C/T vs NA 2. Datengenerierung: C/T als kontinuierliche Infusion

**HERO-Studie Endpunkte**

**Studienphase 1**  
PRIMÄRER ENDPUNKT 1: • Behandlungsbedingter Unterschied im mittleren CI (ΔCI)<sup>1</sup>

**SEKUNDÄRE ENDPUNKTE**  
• Behandlungsbedingte Veränderungen von:  
○ CI, Cardiac Index  
○ HF, Herzfrequenz  
○ SVI, Schlagvolumenindex  
○ SVRI, Systemvaskulärer Widerstandsindex  
○ dP/dt<sub>max</sub>, Maximum der intraventrikulären Druckanstieggeschwindigkeit

**Studienphase 2**  
PRIMÄRER ENDPUNKT 2: • Behandlungsbedingter Unterschied im MAP (ΔMAP)<sup>2</sup>

**HYPOTHESE 1:** Steigerung des CI unter C/T ist stärker als unter NA (Überlegenheitsprüfung)

**HYPOTHESE 2:** C/T-Infusion hebt den MAP nicht schlechter als NA (Nicht-Überlegenheitsprüfung)

**HERO-Studie Ergebnisse – Primärer Endpunkte beider Studienphasen**

**Studienphase 1\***  
Durchschnittlicher CI (L/min/m<sup>2</sup>) über CI<sub>ref</sub> (P<sub>ref</sub>) (P<sub>ref</sub>)

**Studienphase 2\***  
Durchschnittlicher MAP (mmHg) über 90 mmHg (P<sub>ref</sub>) (P<sub>ref</sub>)

**Interessenkonflikte**

- Christine Galk: Keine
- Benjamin Vojnar: Berater ratiopharm GmbH
- Sascha Krauer: Eigentümer Saarmetrics GmbH
- Andreas Weyland: Berater ratiopharm GmbH
- Daniel Chappell: Berater ratiopharm GmbH
- Peter Krank: Berater ratiopharm GmbH
- Tilo Koch: Berater ratiopharm GmbH
- Stephan Weber: Mitarbeiter ACOMED Statistik
- Susanne Huljic-Lankinen: Mitarbeiterin ratiopharm GmbH
- Melanie Must: Mitarbeiterin ratiopharm GmbH
- Phil Klose: Keine
- Carla Davina Grundmann: Consultant Edwards Lifesciences Corp.
- Jan Martin Wischermann: Consultant Edwards Lifesciences Corp.
- Sven Hagemann: Keine
- Thilo von Groot: Keine
- Alexander Zarbock: Keine
- Leopold Eberhart: Berater ratiopharm GmbH

**HERO-Studie Studiendesign**

- Multizentrische, offene, randomisierte Parallelgruppenstudie in 9 deutschen Zentren von 05/2022 bis 12/2023
- 221 Patientinnen eingeschlossen (PP-Population: n=188)

Studienphase 1 → Studienphase 2 → OP-Phase

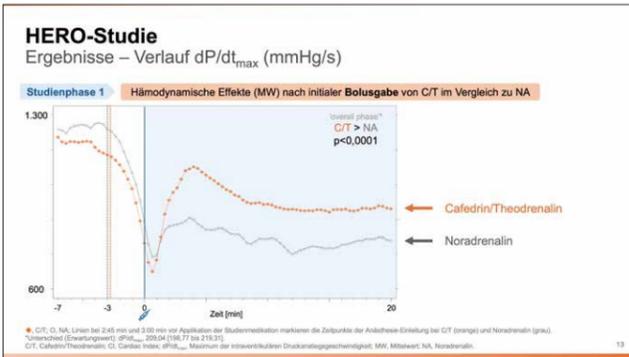
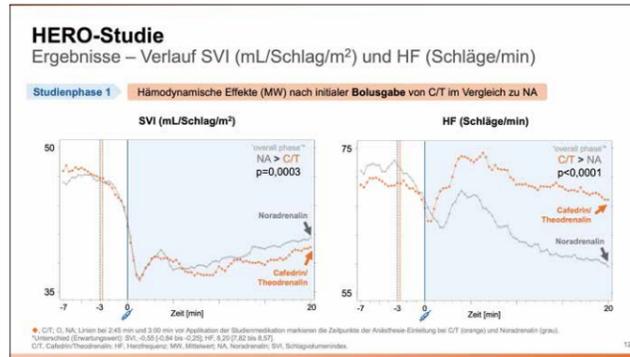
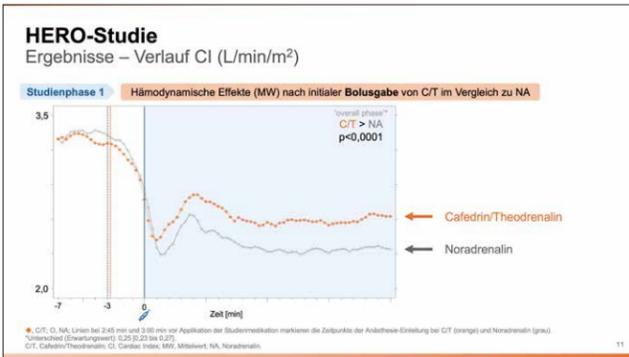
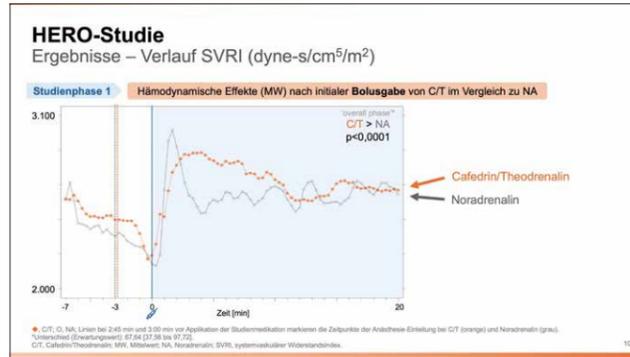
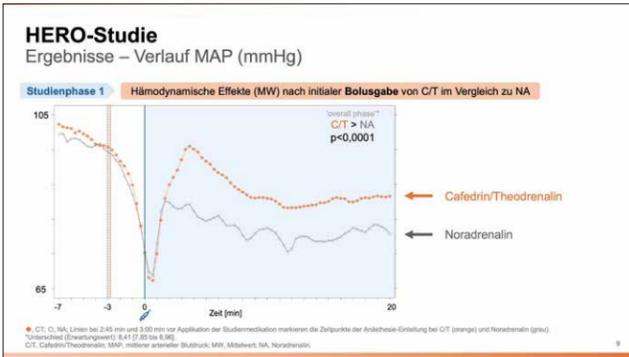
**HERO-Studie Ausgangscharakteristika der Per-Protokoll-Population**

Charakteristika der Patient:innen	Vitalzeichen* und hämodynamische Ausgangswerte**	
	C/T (n=96)	NA (n=92)
Männlich/Weiblich [%]	67 / 33	66 / 34
Alter [Jahre], MW (± SD)	70 (± 9)	71 (± 7)
Körpergröße [cm], MW (± SD)	172 (± 9)	172 (± 7)
Körpergewicht [kg], MW (± SD)	78 (± 16)	78 (± 16)
IBW [kg], MW (± SD)	67 (± 10)	66 (± 10)
ASA [%]		
III	97	96
IV	3	2
NYHA-Klasse [%]		
II	91	75
III	9	25
Betablocker-Einnahme am OP-Tag [%]	47	50

**HERO-Studie Ergebnisse – Primärer Endpunkt der Studienphase 1 (Bolusgabe)\***

**Studienphase 1**

Dosis und Bolus-Anzahl	C/T	NA
Kumulative Dosis Mittelwert (± SD)	197 (± 150) mg	63 (± 43) µg
Median	156 mg	53 µg
Anzahl Patient:innen n (%) mit:		
Add. Bolus	79 (80)	90 (97)
Add. Maßnahmen	7 (7)	7 (8)
Anzahl zusätzlicher Bolus, Median	2	7,5



### HERO-Studie Diskussion und Fazit

Parameter	C/T im Vergleich zu NA
CI	↑
SVI	↔
HF	↑
SVRI	↔
dP/dt <sub>max</sub>	↑
MAP	↑

- Erstmal hochwertige Daten zum Vergleich von zwei weit verbreiteten Arzneimitteln
- CI-Steigerung unter C/T in der Literatur beschrieben<sup>1</sup>
- NA: Variable Effekte auf den CI (Steigerung/Abfall) - Abhängigkeit vom Volumenstatus wird diskutiert<sup>1,3</sup>
- Erhalt der HF unter C/T und reflektorische HF-Abnahme unter NA in der Literatur beschrieben<sup>1,3</sup>

**Fazit**  
Bestätigung früherer Daten: Inpressor (C/T) im Vergleich zu Vasopressor (NA)

1. Ben 2017 Front Pharmacol 8:65-8; Weber 2018 Crit Care 22(10):R213-214; 2. Hase 2020 Anesth Analg 111(1):181-182; 3. Gohman 2024 Eur J Anaesth 41(2):137-140. Quellen: 1. Ben 2017 Front Pharmacol 8:65-8; Weber 2018 Crit Care 22(10):R213-214; 2. Hase 2020 Anesth Analg 111(1):181-182; 3. Gohman 2024 Eur J Anaesth 41(2):137-140.

### HERO-Studie Danksagung

- Die Studie wurde unter wissenschaftlicher Federführung der Universität Marburg und in Zusammenarbeit mit der ratiopharm GmbH durchgeführt. Sponsor: ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe).
- Erstellung der Slides wurde von Ashfield MedComms GmbH, Mannheim unterstützt, mit finanzieller Unterstützung von ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe).

**HERO-Studiengruppe:**

- Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Marburg, Marburg
- Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg; Forschungszentrum Neurosens, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg
- Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Virchow Klinikum, Frankfurt
- Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg
- Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster
- Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schwabing-Klostermann, München
- Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Schmerz- und Palliativmedizin, Marien Hospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Herne
- ACOMED Statistik, Leipzig
- Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn
- Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Rostock, Rostock

## HERO-Studie

### Hämodynamische Effekte unter Bolusapplikation von Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) versus Noradrenalin zur Behandlung der intraoperativen Hypotonie unter Allgemeinanästhesie: Eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie in Deutschland (HERO-Studie)

Benjamin Vojnar<sup>1</sup>, Christine Galk<sup>1</sup>, Sascha Krauer<sup>2</sup>, Andreas Weyland<sup>3</sup>, Daniel Chappell<sup>4</sup>, Peter Krankel<sup>5</sup>, Thilo von Grote<sup>6</sup>, Phil Klöse<sup>7</sup>, Susanna Hüljic-Lankinen<sup>8</sup>, Melanie Must<sup>9</sup>, Carla Davina Grundmann<sup>9</sup>, Jan Martin Wischermann<sup>10</sup>, Sven Hagemann<sup>11</sup>, Tilo Koch<sup>12</sup>, Stephan Weber<sup>13</sup>, Alexander Zarbock<sup>14</sup>, Leopold Eberhart<sup>15</sup> für die HERO-Studiengruppe

1. Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Marburg, Marburg; 2. Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg; 3. Forschungszentrum Neurosens, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg; 4. Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Virchow Klinikum, Frankfurt; 5. Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg; 6. Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster; 7. Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schwabing-Klostermann, München; 8. Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Schmerz- und Palliativmedizin, Marien Hospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Herne; 9. ACOMED Statistik, Leipzig; 10. Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn; 11. Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Rostock, Rostock.

### HERO-Studie Einleitung

- Intraoperative Hypotonien (IOH) sind mit Organschädigungen und Mortalität assoziiert<sup>1,2</sup>
- In Deutschland werden zur Therapie der IOH häufig Cafedrin/Theodrenalin (C/T) und Noradrenalin (NA) eingesetzt<sup>3,4</sup>
- Pharmakologische Eigenschaften und bisherige Daten deuten auf Unterschiede im hämodynamischen Profil hin<sup>5-7</sup>
- C/T ist für die Anwendung als Bolusinjektion zugelassen<sup>8</sup>
- Nach wiederholten C/T-Bolusinjektionen<sup>9</sup> erscheint es sinnvoll, Ärztinnen die Option einer kontinuierlichen C/T-Infusion\* zu bieten
  - Bislang gibt es keine Studie mit direktem Vergleich beider Arzneimittel

**Ziele:** 1. Untersuchung der hämodynamischen Effekte von C/T vs NA, 2. Datengenerierung: C/T als kontinuierliche Infusion

### HERO-Studie Endpunkte

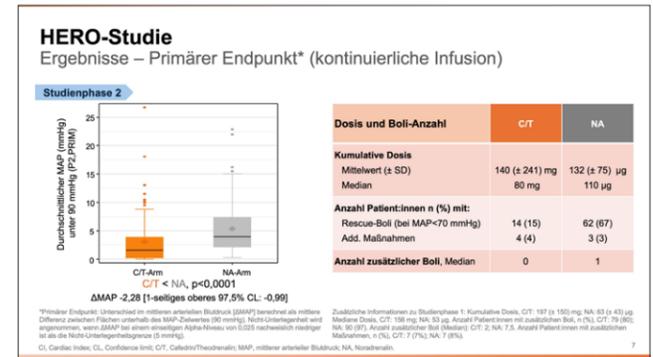
**Studienphase 2 PRIMÄRER ENDPUNKT 1**  
Behandlungsbedingter Unterschied im MAP [ΔMAP]<sup>1</sup>

**EXPLORATORISCHE ENDPUNKTE**  
Behandlungsbedingte Veränderungen relativ zum Wert bei initialer Bolusgabe (Beginn der Studienphase 1) von:

- MAP, Mittlerer arterieller Blutdruck
- CI, Cardiac Index
- HF, Herzfrequenz
- SVI, Schlagvolumenindex
- SVRI, Systemvaskulärer Widerstandsindex
- dP/dt<sub>max</sub>, Maximum der intraventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit
- SVV, Schlagvolumenvarianz

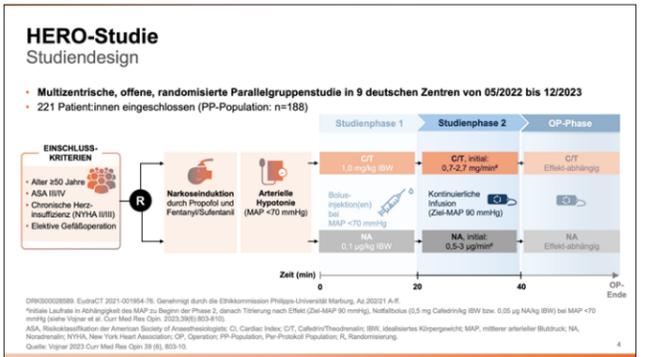
**HYPOTHESE 2**  
C/T-Infusion hebt den MAP nicht schlechter als NA (Nicht-Unterlegenheitsprüfung)

1. Ben 2017 Front Pharmacol 8:65-8; Weber 2018 Crit Care 22(10):R213-214; 2. Hase 2020 Anesth Analg 111(1):181-182; 3. Gohman 2024 Eur J Anaesth 41(2):137-140. Quellen: 1. Ben 2017 Front Pharmacol 8:65-8; Weber 2018 Crit Care 22(10):R213-214; 2. Hase 2020 Anesth Analg 111(1):181-182; 3. Gohman 2024 Eur J Anaesth 41(2):137-140.



### Interessenkonflikte

- Benjamin Vojnar: Berater ratiopharm GmbH
- Christine Galk: Keine
- Sascha Krauer: Eigentümer Saarmetrics GmbH
- Andreas Weyland: Berater ratiopharm GmbH
- Daniel Chappell: Berater ratiopharm GmbH
- Peter Krankel: Berater ratiopharm GmbH
- Thilo von Grote: Keine
- Phil Klöse: Keine
- Susanna Hüljic-Lankinen: Mitarbeiterin ratiopharm GmbH
- Melanie Must: Mitarbeiterin ratiopharm GmbH
- Carla Davina Grundmann: Consultant Edwards Lifesciences Corp.
- Jan Martin Wischermann: Consultant Edwards Lifesciences Corp.
- Sven Hagemann: Keine
- Tilo Koch: Berater ratiopharm GmbH
- Stephan Weber: Eigentümer ACOMED Statistik
- Alexander Zarbock: Keine
- Leopold Eberhart: Berater ratiopharm GmbH

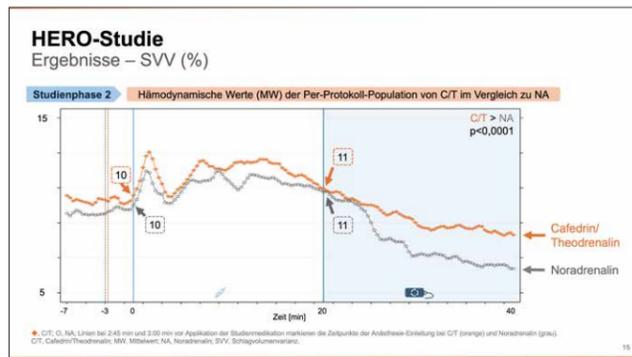
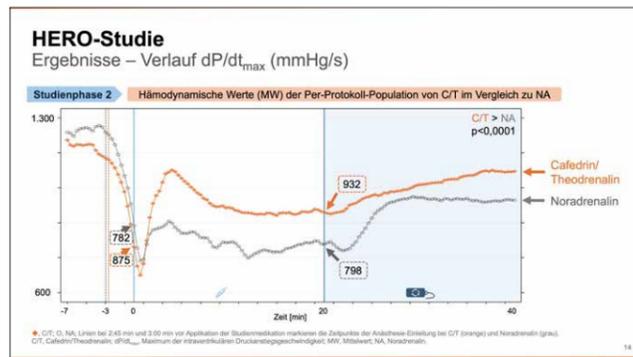
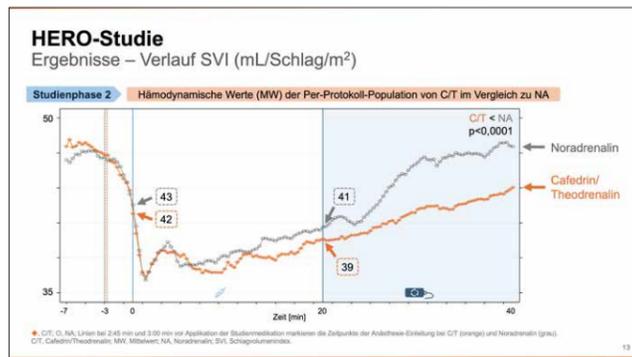
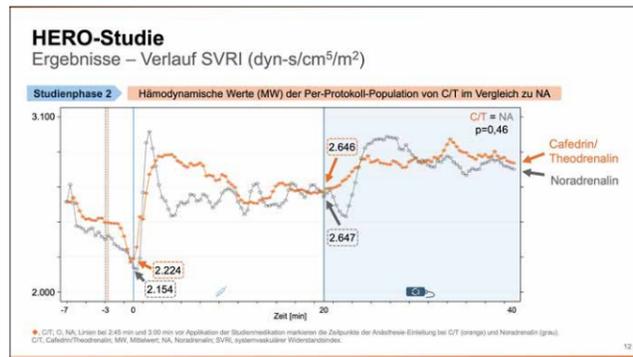
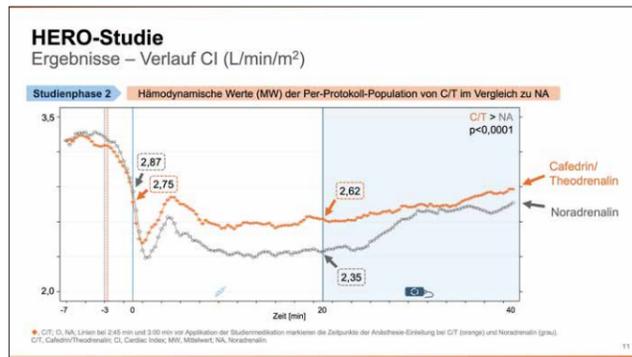
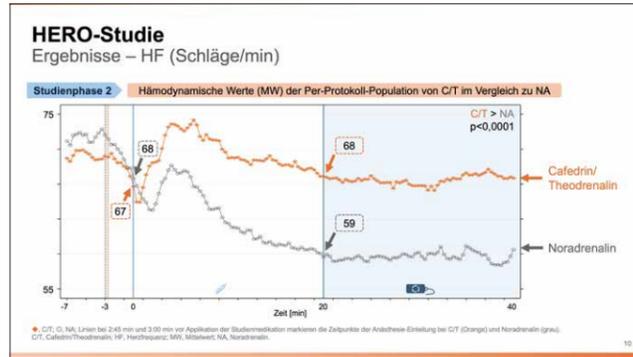
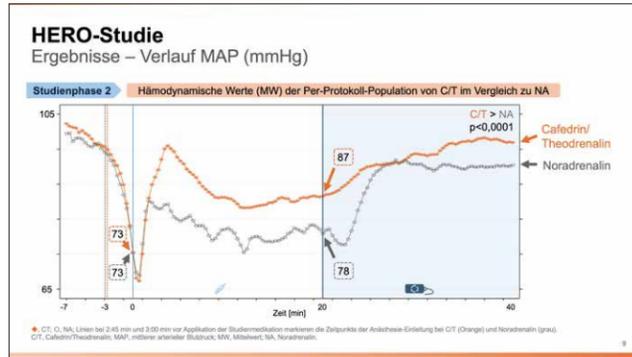


### HERO-Studie Ausgangscharakteristika der Per-Protokoll-Population

Charakteristika der Patient:innen	Vitalzeichen* und hämodynamische Ausgangswerte**	
	C/T (n=96)	NA (n=92)
Männlich/Weiblich [%]	67 / 33	66 / 34
Alter [Jahre], MW (± SD)	70 (± 9)	71 (± 7)
Körpergröße [cm], MW (± SD)	172 (± 99)	172 (± 10)
Körpergewicht [kg], MW (± SD)	78 (± 16)	78 (± 16)
IBW [kg], MW (± SD)	67 (± 10)	66 (11)
ASA [%]		
III	67	96
IV	3	2
NYHA-Klasse [%]		
II	91	75
III	9	25
Betablocker-Einnahme am OP-Tag [%]	47	50

\*1-5 Tage vor Operation; \*\*vor Narkoseinduktion; \*MAP-Wert aus systolischem und diastolischem Blutdruck berechnet. ASA, Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists; bpm, Schläge pro Minute; CI, Cardiac Index; C/T, Cafedrin/Theodrenalin; HF, Herzfrequenz; BW, idealisiertes Körpergewicht; MAP, mittlerer arterieller Blutdruck; MW, Mittelwert; NA, Noradrenalin; NYHA, New York Heart Association; OP, Operation; SD, Standardabweichung.

# HERO-Studie – Slides



### HERO-Studie Diskussion und Fazit

Parameter	C/T im Vergleich zu NA
CI	↑
SVI	↑
HF	↑
SVRI	↔
dP/dt <sub>max</sub>	↑
SVV	↑
MAP	↑

- Erstmals hochwertige Daten zum Vergleich von zwei weit verbreiteten Arzneimitteln
- Stärkere Mobilisation von Blutreserven durch Konstriktion der Venen unter NA
- Stabile MAP-Werte zu Beginn der Studienphase 2 unter C/T: 87 mmHg (C/T) im Vergleich zu 78 mmHg (NA) → Pharmakokinetik-bedingt!
- CI-Steigerung unter C/T in der Literatur beschrieben!
- NA: Variable Effekte auf den CI (Steigerung/Abfall) - Abhängigkeit vom Volumenstatus wird diskutiert!
- Erhalt der HF unter C/T und reflektorische HF-Abnahme unter NA in der Literatur beschrieben!

**Fazit**

- Bestätigung früherer Daten: Inpressor (C/T) im Vergleich zu Vasopressor (NA)
- Die MAP-Stabilisierung durch C/T als kontinuierliche Infusion erwies sich für Patient:innen, die mehr als eine Bolusinjektion C/T benötigen, als geeignet

### HERO-Studie Danksagung

- Die Studie wurde unter wissenschaftlicher Federführung der Universität Marburg und in Zusammenarbeit mit der ratiopharm GmbH durchgeführt. Sponsor: ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe).
- Erstellung der Slides wurde von Ashfield MedComms GmbH, Mannheim unterstützt, mit finanzieller Unterstützung von ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe).
- HERO-Studiengruppe:
  - Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Marburg, Marburg
  - Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Forschungszentrum Neumensdorf, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg
  - Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Virchow-Klinikum Frankfurt-Möckel, Frankfurt, Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Würzburg
  - Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster
  - Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, ratiopharm GmbH, Ulm, Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Schmerz- und Palliativmedizin, Mäkel-Hospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Herne, ACCOED Hattfeld, Leipzig, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn; Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Rostock, Rostock

## Literatur

- Gaik C et al. Posterpräsentation, DGAI-Kongress 2024
- Vojnar B et al. Posterpräsentation, DGAI-Kongress 2024
- Vojnar B et al. Curr Med Res Opin. 2023;39(6):803-810.
- Wesselink EM et al. Br J Anaesth. 2018 Oct;121(4):706-721]
- Saugel B, Fletcher N, Gan TJ, et al. Br J Anaesth. Published online June 4, 2024.
- Welte M, Saugel B, Reuter DA. Anaesthesist. 2020;69(9):611-622.
- Weyland A et al., Anästh Intensivmed 2013;54:381-390
- Eberhart LH, Bein B. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2017;52(1):45-54.
- Bein B et al. Front Pharmacol. 2017;8:68-68.
- Weitzel M et al. Anaesthesist. 2018;67(10):766-772.
- Kanter J, DeBlieux P. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(4):823-834
- Kee VR. Crit Care Nurse. 2003;23(4):79-82
- Fachinformation Akrinor® pro Infusione. Stand Juli 2001.
- Koch T, Wenzel V. Der Anaesthesist. 2006;55(6):708-710.
- Maheshwari K et al. Anaesthesia. 2018;73(10):1223-1228.
- Saugel B et al. J Clin Monit Comput. Published online February 21, 2024.
- Kouz K et al. Br J Anaesth. 2023;130(3):253-261.

## Abkürzungen

- CI: Cardiac Index
- dP/dt<sub>max</sub>: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
- HF: Herzfrequenz
- HZV: Herzzeitvolumen
- IOH: Intraoperative Hypotonie
- MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck
- NA: Noradrenalin
- SVI: Schlagvolumenindex
- SVR: Systemisch vaskulärer Widerstand
- SVRI: Systemisch vaskulärer Widerstandsindex
- SVV: Schlagvolumenvarianz

# Zusammenfassung und Schlussfolgerung



Die Studienergebnisse untermauern, dass Akrinor®

- schnell den Blutdruck steigert, [1]
- zu einem stärker ausgeprägten CI-Anstieg führt und [1,2]
- die Herzfrequenz erhöht. [1,2]

Der Begriff Inopressor (bestehend aus positiv **inotrop** und **Vasopressor**) trifft am besten auf Akrinor® zu. [1,2]

Diese Vergleichsstudie liefert hochwertige Evidenz zur effektiven Anwendung von Akrinor® als kontinuierliche Infusion\*. [1]

\*Akrinor® ist zur Bolus-Injektion zugelassen. Bei der Gabe von Akrinor® zur kontinuierlichen Infusion handelt es sich um einen Off-Label-Use.



Melden Sie sich jetzt zu unserem Akrinor®-Anästhesie Update an und bleiben sie informiert zu den neuesten Entwicklungen rund um die perioperative Hypotonie und Hämodynamik

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

**Wirkst.:** Cafedrin-HCl/Theodrenalin-HCl. **Zus.setz.:** Jede Amp. mit 2 ml Inj.lsg. enth.: 200 mg Cafedrin-HCl, 10 mg Theodrenalin-HCl. **Sonst. Best.:** Na-metabisulfit (Ph. Eur.) max. 0,4 mg (entspr. max. 0,27 mg SO<sub>2</sub>), EtOH 96 %, Glycerol 85 %, Na-acetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, H<sub>2</sub>O für Inj. zw. NaOH (z. pH-Wert-Einst.), Essigsäure (z. pH-Wert-Einst.). **Anwend.:** Ther. anästhesiebed. kli. relev. Blutdruckabfälle bei Erw., Ther. klin. relev. Hypotonien in d. Notfallmed. bei Erw. **Gegenanz.:** Überempf. gg. Cafedrin-HCl, Theodrenalin-HCl, Na-metabisulfit o. einen d. sonst. Bestandt., Hypertonie, Mitralstenose, Engwinkelglaukom, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Prostataadenom m. Restharnbild., Bronchialasthmatiker m. Sulfitüberempf. **Warnhinw.:** Die Menge an Alk. (EtOH) in einer Amp. (2 ml) dieses AM entspr. weniger als 6 ml Bier o. 3 ml Wein. Die geringe Alk.menge in diesem AM hat keine wahrnehmb. Auswirk. AM enth. weniger als 1 mmol (23 mg) Na pro Amp., d. h. es ist nahezu „Na-frei“. **Nebenwirk.:** Herzklopfen, bes. bei schw. Herzgefäßerkrank. sind pektang. Beschw. bzw. deren Verstärk. u. ventrik. Rhythmusstör. mögl. Tachykardie u. Hypertonie. Bes. Hinw.: Na-metabisulfit kann selt. schwere Überempf.reakt. hervorrufen (insb. bei Bronchialasthmatikern), d. sich als Erbrechen, Durchfall, Bronchospasmen, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstör. o. Schock äußern können **Status:** Verschreibungspflichtig. **Stand:** 3/23. **Zulassungsinhaber:** ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm

MULTI-DE-06708  
Mat.-Nr.: 377697

**ratiopharm** eine Marke von **teva**

**AKRINOR®**

Bewährt. Vertraut. Verlässlich.