

1. L. Eberhart et al., Behandlung der intraoperativen Hypotonie mit Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) im Vergleich zu Ephedrin: eine Subgruppenanalyse der HYPOTENS-Studie bei Patienten unter Allgemeinanästhesie, Anästh Intensivmed 2019;60:S501

Wirksamkeit von Akrinor® versus Ephedrin zur Therapie der intraoperativen Hypotonie¹ Wissenschaftliche Details der HYPOTENS-Studienergebnisse: Subgruppenanalyse der Patienten unter Allgemeinanästhesie (Kohorte A)



Akrinor® 200 mg/2 ml + 10 mg/2 ml Injektionslösung. **Wirkstoffe:** Cafedrin-HCl/Theodrenalin-HCl. **Zusammensetzung:** 1 Amp. mit 2 ml Injektionslsg. enth.: 200 mg Cafedrin-HCl, 10 mg Theodrenalin-HCl. **Sonst. Bestandt.:** Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) max. 0,4 mg (entspr. max. 0,27 mg SO₂), Ethanol 96 %, Glycerol 85 %, Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Therapie anästhesiebedingter klinisch relevanter Blutdruckabfälle bei Erw., Therapie klinisch relevanter Hypotonien in der Notfallmedizin bei Erw. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. Cafedrin-HCl, Theodrenalin-HCl, Natriummetabisulfit od. einen d. sonst. Bestandt., Hypertonie, Mitralstenose, Engwinkelglaukom, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Prostataadenom mit Restharnbildung, Bronchialasthmatiker mit Sulfitüberempfindlichkeit. **Warnhinw.:** AM enth. 12 % Alkohol und Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) max. 0,4 mg (entspr. max. 0,27 mg SO₂). **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. Bei extremer Überdosierung: durch zentrale Erregung verursachte NW (z. B. Miktionsbeschwerden, Muskeltremor), Gewöhnung, Abhängigkeitsentwicklung denkbar. Tachykardie und Hypertonie. **Bes. Hinw.:** Natriummetabisulfit kann insb. bei Bronchialasthmatikern Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstör. od. Schock äußern können, hervorrufen. Verkehrshinweis! **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. **Wechselwirkungen:** β-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. **Verschreibungspflichtig.** September 2016. ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm

Behandlung der intraoperativen Hypotension mit Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) im Vergleich zu Ephedrin: eine Subgruppenanalyse der HYPOTENS-Studie bei Patienten unter Allgemeinanästhesie

Leopold Eberhart¹, Götz Geldner², Andreas Fröhlich³, Clemens-Alexander Greim⁴, Andreas Biedler⁵, Susanne Huljic⁶, Tilo Koch¹, Thomas Keller⁷, Stephan Weber⁷, Peter Kranke⁸ für die HYPOTENS-Studiengruppe

¹Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Philipps-Universität Marburg, Marburg; ²Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg; ³Universitätsinstitut für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin, Johannes Wesling Klinikum Minden, Minden; ⁴Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin, Klinikum Fulda gAG, Fulda; ⁵Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Katholisches Klinikum Essen GmbH, Essen; ⁶ratiopharm GmbH, Ulm; ⁷ACOMED statistik, Leipzig; ⁸Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

Einleitung

- Bei anästhesierten Patienten stellt das Auftreten einer Hypotonie (IOH) eine häufig zu beobachtende Komplikation dar, die zu einer verminderten Organperfusion und einer erhöhten Sterblichkeit während der Operation führen kann.¹
- Das Kombinationspräparat Cafedrin/Theodrenalin (C/T) wird seit 1963 in Deutschland zur Therapie der IOH eingesetzt.²
- Ephedrin (E), ein international häufig genutztes Antihypotonikum, ist seit 2013 in Deutschland zugelassen.
- Die hier präsentierte HYPOTENS-Studie liefert erste Vergleichswerte zur Wirksamkeit beider Antihypotonika.

Zielsetzung

Vergleich der Wirksamkeit (klinische Effekte unter der üblichen ärztlichen Behandlungspraxis) von C/T und E zur Behandlung der IOH inklusive postoperativer Outcomes unter Routinebedingungen in einer prä-definierten Patientengruppe (≥50 Jahre) mit Komorbiditäten unter Allgemeinanästhesie (Kohorte A der HYPOTENS-Studie).

Methoden

- HYPOTENS (NCT02893241, DRKS00010740) ist eine nationale, multizentrische, prospektive, offene, zwei-armige, nicht-interventionelle Studie bei stationären Patienten, die nach Auftreten einer IOH routinemäßig mit C/T oder E therapiert wurden. Das Studiendesign wurde 2018 veröffentlicht.³
- Es liegt ein positives Ethikvotum der Philipps-Universität Marburg vor (Az. 14/16).
- Die HYPOTENS-Studie umfasst zwei Kohorten: (A) Patienten ≥50 Jahre mit Komorbiditäten (ASA-Klassifikation 2-4) unter Allgemeinanästhesie mit Propofol/Fentanyl ≥0,2 mg (bzw. äquivalentem Opioid) und (B) Patientinnen unter Spinalanästhesie bei Kaiserschnittentbindung.
- Patienten aus 66 Fachabteilungen für Urologie, HNO, Viszeralchirurgie, Unfallchirurgie/Orthopädie bzw. Gynäkologie sowie 53 deutschen Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen wurden zwischen 06/2016 und 02/2018 eingeschlossen.
- Berücksichtigt wurden Patienten mit einer IOH, die als systolischer Blutdruck (SBP) <100 mmHg und/oder einem SBP-Abfall > 20 % gegenüber dem präoperativen Basiswert definiert wurde. Der behandelnde Anästhesist legte vor der Gabe des Antihypotonikums den individuellen Mindest-Zielblutdruck (SBP_{min}) fest, den er durch die Intervention zu erreichen suchte.

Primäre Endpunkte:

- Fläche unter der Kurve (AUC) zwischen SBP und dem individuell festgelegten SBP_{min} bis zu 15 Minuten nach Applikation des Antihypotonikums.
- Inzidenz einer Herzfrequenz (HF) ≥100 Schläge/Minute bis zu 15 Minuten nach Applikation des Antihypotonikums.
Eine Überlegenheit einer Substanz wird angenommen, wenn
 - die AUC kleiner ist (Blutdruck steigt schnell auf oder über den festgelegten Mindestwert) oder
 - die Rate an neu aufgetretener Tachykardie niedriger ausfällt.

Sekundäre Endpunkte:

- Anzahl zusätzlicher Antihypotonika-Boli und kreislaufstabilisierender Maßnahmen (Volumen- oder Noradrenalingabe, andere medikamentöse Therapien, etc.) bis zu 15 Minuten nach Applikation.
- Wirksamkeit (Schnelligkeit und Präzision) der Therapie mit C/T und E sowie Therapie-Zufriedenheit bewertet durch Anästhesisten.

Ergebnisse

- Insgesamt wurden 1496 Patienten (C/T: N=749; E: N=747) in der Per-Protokoll-Analyse berücksichtigt.
- Die demografischen und hämodynamischen Parameter der Patienten waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar (Tab. 1).
- Die mittlere initiale Dosis lag bei 0,79 mg/kg (60 mg) C/T und 0,16 mg/kg (12 mg) E.

Tab. 1. Demografische und hämodynamische Parameter der Patienten.

Parameter	C/T (N=749)	E (N=747)
Demografische Parameter		
Geschlecht [%]		
männlich	52,5	50
weiblich	47,5	50
Alter [Jahre]	70 ± 10	70 ± 10
Gewicht [kg]	79 ± 17	81 ± 18
Größe [cm]	170 ± 9	170 ± 9
ASA-Klasse [%]		
II	57	60
III	42	39
IV	1	1
Komorbiditäten [%]	93	95
Kardiovaskuläre Komorbiditäten [%]	72	78
Hypertonie	66	73
Linksventrikuläre Herzinsuffizienz	10	11
Rechtsventrikuläre Herzinsuffizienz	0,3	0,7
Hämodynamische Parameter		
SBP, präoperativ [mmHg]	147 ± 23	146 ± 22
DBP, präoperativ [mmHg]	80 ± 13	79 ± 13
HF, präoperativ [Schläge/Minute]	73 ± 13	72 ± 12
SBP, bei Diagnose [mmHg]	81 ± 13	81 ± 12
DBP, bei Diagnose [mmHg]	49 ± 10	49 ± 8,8
HF, bei Diagnose [Schläge/Minute]	63 ± 14	61 ± 13
Angestrebter SBP-Anstieg [mmHg]	26 ± 11	23 ± 11

Dargestellt sind prozentuale Häufigkeiten [%] bzw. Mittelwerte ± Standardabweichung. ASA, American Society of Anesthesiologists; C/T, Cafedrin/Theodrenalin; DBP, Diastolischer Blutdruck; E, Ephedrin; HF, Herzfrequenz; SBP, Systolischer Blutdruck.

Primärer Endpunkt (1): AUC zwischen SBP und SBP_{min}

- Bei gleichem Interventions-SBP (Mittelwerte ± Standardabweichung C/T: 81 ± 13 mmHg, E: 81 ± 12 mmHg) lag der angestrebte SBP-Anstieg im C/T-Arm höher als im E-Arm (C/T: 26 mmHg vs. E: 23 mmHg, Tab. 1).
- Dies hatte direkte Auswirkungen auf den primären Endpunkt, da die AUC-Werte im C/T-Arm tendenziell größer waren (Mittelwert ± Standardabweichung der Box-Cox-transformierten Werte, C/T: 12,6 ± 3,7; E: 11,9 ± 3,8; lambda=0,138). Dennoch waren die AUC-Werte statistisch nicht unterschiedlich (Abb. 1).

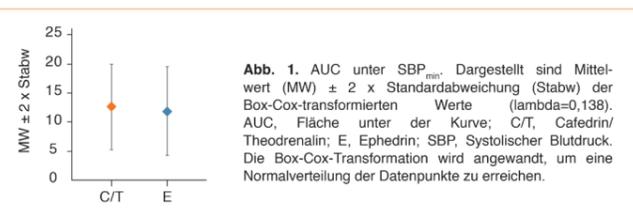


Abb. 1. AUC unter SBP_{min}. Dargestellt sind Mittelwert (MW) ± 2 x Standardabweichung (Stabw) der Box-Cox-transformierten Werte (lambda=0,138). AUC, Fläche unter der Kurve; C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin; SBP, Systolischer Blutdruck. Die Box-Cox-Transformation wird angewandt, um eine Normalverteilung der Datenpunkte zu erreichen.

- Ohne Berücksichtigung der individuell festgelegten Erwartungen an den Blutdruckanstieg zeigte sich bzgl. der SBP-Verläufe jedoch ein signifikant unterschiedlicher Behandlungseffekt (p<0,0001). Hierbei war der SBP-Anstieg im C/T-Arm ab der 5. Minute nach Applikation des Antihypotonikums größer (p<0,05) (Abb. 2).

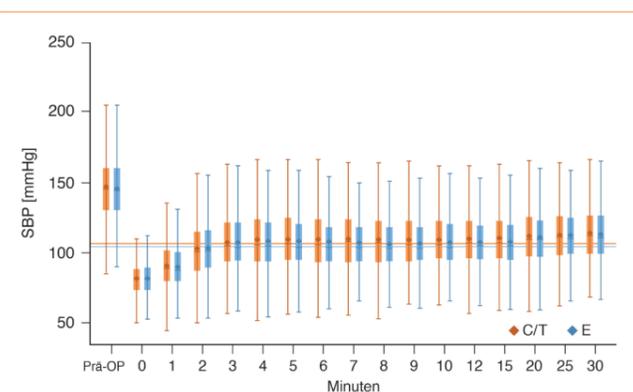


Abb. 2. SBP vor der Operation (Prä-OP), zum Zeitpunkt der Diagnose (t=0) und über 30 Minuten nach initialer Gabe von C/T oder E. Dargestellt sind Mittelwert (Karo), Median (Strich), 25%-/75%-Perzentil (Beginn und Ende der Box) und 1,5-facher Interquartilsabstand (Beginn und Ende der Whisker). Ausreißer sind nicht dargestellt. Die horizontalen Linien repräsentieren den jeweiligen Ziel-SBP (SBP_{min}). C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin; SBP, systolischer Blutdruck.

Primärer Endpunkt (2): Inzidenz einer Herzfrequenz ≥100 Schläge/Minute

- Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz von Herzfrequenzen (HF) >100 Schläge/Minute zwischen den Gruppen festgestellt werden (C/T: 5,3 %; E: 4,7 %).
- Jedoch stieg die mittlere HF im E-Arm bis zu 15 Minuten nach der Applikation an, während sie im C/T-Arm unverändert blieb (p<0,0001) (Abb. 3).

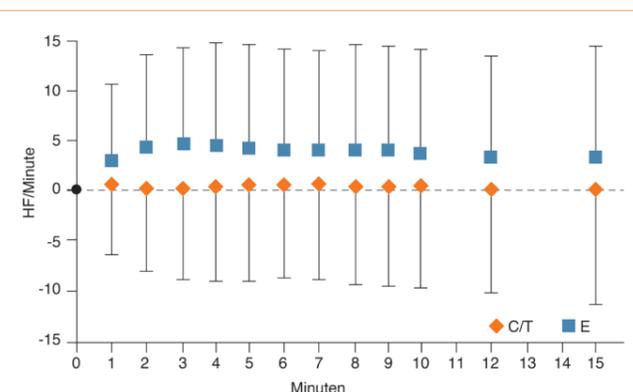


Abb. 3. HF-Änderung nach initialer Gabe von C/T oder E bis 15 Minuten nach Applikation. Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichung. C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin; HF, Herzfrequenz.

Sekundärer Endpunkt (1): Zusätzliche Boli/Kreislaufstabilisierende Maßnahmen

Im Vergleich zu E wurden unter C/T signifikant weniger zusätzliche Boli (p<0,0001) und kreislaufstabilisierende Maßnahmen bis 15 Minuten nach Erstapplikation angewendet (p<0,0032) (Abb. 4).

- Mittlere Anzahl zusätzlicher Boli: 0,7 (C/T) vs. 0,9 (E)
- Keine zusätzlichen Boli bei 52 % (C/T) vs. 42 % (E)
- Mittlere Anzahl zusätzlicher Maßnahmen: 0,5 (C/T) vs. 0,6 (E)
- Keine zusätzlichen Maßnahmen bei 62 % (C/T) vs. 58 % (E)

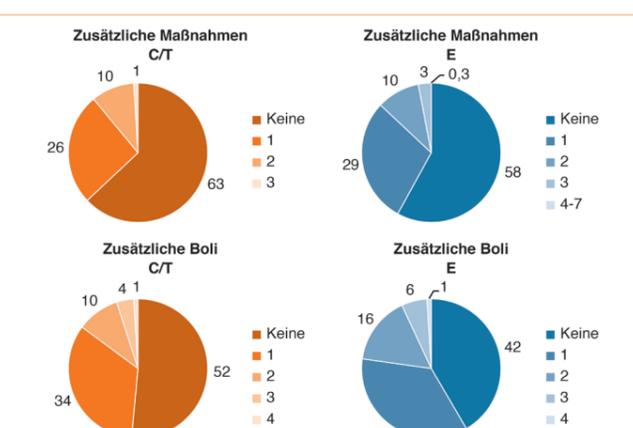


Abb. 4. Prozentuale Häufigkeiten zusätzlicher Interventionen zur Kreislaufstabilisierung bis 15 Minuten nach Applikation. C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin.

Die häufigsten von insgesamt 808 Anpassungen bzw. Zusatzmaßnahmen bei 590 Patienten sind Tab. 2 zu entnehmen.

- Die relative Anzahl an Patienten, die eine Volumengabe, Noradrenalin-Gabe oder Lagerungsanpassung benötigten, war im C/T-Arm geringer.
- Insbesondere bezüglich der Noradrenalin-Gabe waren Patienten unter C/T-Behandlung weniger auf Anpassungen angewiesen.

Tab. 2. Anzahl an häufig angewendeten Zusatzmaßnahmen bzw. betroffenen Patienten in den jeweiligen Studienarmen.

Zusätzliche Interventionen	C/T		E	
	Anzahl Maßnahmen (N=360)	Anzahl Patienten (N=276)	Anzahl Maßnahmen (N=448)	Anzahl Patienten (N=314)
Volumengabe (z.B. HES, Gelatine, Blutprodukte, etc.)	145 (40)	140 (19)	169 (38)	165 (22)
Lagerungsanpassung (zur Verbesserung des venösen Rückstroms)	68 (19)	68 (9)	107 (24)	104 (14)
Abflachen der Anästhesietiefe	112 (31)	110 (15)	87 (19)	86 (12)
Noradrenalin-Gabe	18 (5)	18 (2)	67 (15)	63 (8)

* bezogen auf die Gesamtzahl an Patienten bzw. Maßnahmen im jeweiligen Studienarm. C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin; HES, Hydroxyethylstärke.

Sekundärer Endpunkt (2): Wirksamkeit der Therapie

Im C/T-Arm erfolgte eine bessere Bewertung der Therapie-Wirksamkeit, sowohl bezüglich Präzision (p<0,0214) als auch Schnelligkeit (p<0,0032) (Abb. 5).

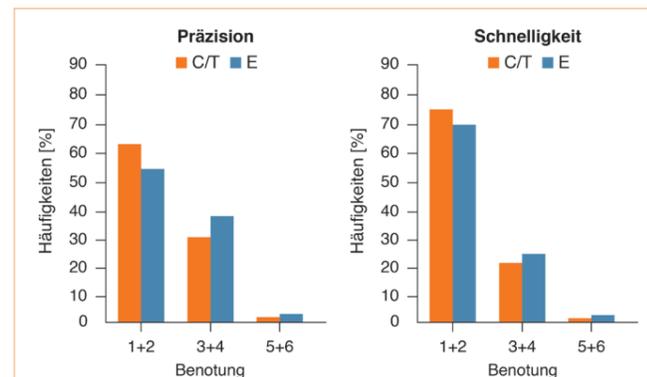


Abb. 5. Bewertung der Therapie mit C/T oder E hinsichtlich Schnelligkeit und Präzision mit welcher der Zielblutdruck erreicht wurde. Dargestellt sind prozentuale Häufigkeiten der jeweiligen Benotungen mit 1 (sehr gut) bis 6 (sehr schlecht). C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin.

Diskussion

- Durch beide Antihypotonika konnte eine wirksame Stabilisierung des Blutdrucks bei akuter IOH bei Patienten mit Komorbiditäten unter Allgemeinanästhesie erzielt werden.
- Entgegen der Erwartungen konnte für C/T bezüglich des primären AUC-Endpunktes keine Überlegenheit demonstriert werden, was maßgeblich auf den höheren angestrebten Zielblutdruck im C/T-Arm zurückzuführen ist.
- Wie bereits in vorherigen Studien gezeigt,^{4,5} führte E zu einem Anstieg der HF. Hingegen blieb diese im C/T-Arm unbeeinflusst. Beide Antihypotonika zeigten ähnlich geringe Inzidenzen für Tachykardien.
- C/T führte im Vergleich zu E zu einem größeren Blutdruckanstieg bei gleichzeitig geringerem Einsatz zusätzlicher Boli und kreislaufstabilisierender Maßnahmen. Dies könnte auf eine höhere Effektivität von C/T hindeuten, wobei ein geringerer Einsatz weiterer Interventionen zusätzlich positiv zu bewerten ist.
- Die geringere Zahl zusätzlicher Interventionen korreliert womöglich mit einer größeren Zufriedenheit mit der C/T-Therapie unter den behandelnden Anästhesisten.

Schlussfolgerung

Zur Therapie der IOH zeigen beide Antihypotonika eine gute Wirksamkeit. C/T führte jedoch zu einem stärker ausgeprägten Blutdruckanstieg bei zugleich geringerer Notwendigkeit von zusätzlichen Interventionen. Dies unterstützt die Annahme, dass mit C/T unter Routinebedingungen eine einfachere und gezieltere Stabilisierung des Kreislaufs bei betroffenen Patienten unter Allgemeinanästhesie möglich ist.

Referenzen

- Wesselink EM, et al. Br J Anaesth 2018; 121:706-21.
- Bein B, et al. Front Pharmacol 2017; 8:68.
- Eberhart L, et al. Curr Med Res Opin 2018; 34:953-61.
- Heller AR, et al. Anaesthesist 2015; 64:190-6.
- Bangash MN, et al. Br J Pharmacol 2012; 165:2015-33.

Danksagungen

- Die Studie wurde unter wissenschaftlicher Federführung der Universität Marburg und in Zusammenarbeit mit der ratiopharm GmbH durchgeführt. Sponsor: ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe).
- Die Erstellung dieses Posters wurde von Physicians World Europe GmbH, Mannheim, Deutschland unterstützt, mit finanzieller Unterstützung von ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe).
- Die Datenerhebung erfolgte in 53 deutschen Kliniken (<https://hypotension.online.uni-marburg.de/>).

Interessenskonflikte

- L. Eberhart bezog Berater- und Vortragshonorare von der ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe) und unterstützt die laufende Forschung der Firma.
- G. Geldner bezog Beraterhonorare von der ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe) und unterstützt die laufende Forschung der Firma.
- S. Huljic ist Arbeitnehmer der ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe).
- T. Koch bezog Beraterhonorare der ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe) und unterstützt die laufende Forschung der Firma.
- T. Keller und S. Weber waren Unterauftragnehmer der vom Sponsor beauftragten CRO (Mediveritas GmbH, München).
- P. Kranke bezog Berater- und Vortragshonorare von der ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe) und unterstützt die laufende Forschung der Firma.