

Akrinor® 200 mg/2 ml + 10 mg/2 ml Injektionslösung. **Wirkstoffe:** Cafedrin-HCl/Theodrenalin-HCl. **Zusammensetzung:** 1 Amp. mit 2 ml Injektionslg. enth.: 200 mg Cafedrin-HCl, 10 mg Theodrenalin-HCl. **Sonst. Bestandt.**: Natriummethabisulfit (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, Natriummethabisulfit od. einen d. sonst. Bestandt., Hypertonie, Mitralstenose, Engwinkelglaukom, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Prostataadenom mit Restharnbildung, Bronchialasthmatiker mit Sulfitüberempfindlichkeit. **Warnhinw.:** AM enth. 12 % Alkohol und Natriummethabisulfit (Ph. Eur.) max. 0,4 mg (entspr. max. 0,27 mg SO₂). **Schwangerschaft / Stillzeit:** Akrinor darf nicht wahr. der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Bei Anwendung in der Stillzeit ist Vorsicht geboten. **Nebenwirkungen:** Herzklappen, bes. bei schweren Herzgefäßkrank. sind pektanginöse Beschwerden bzw. deren Verstärkung u. ventrikuläre Rhythmusstör. mögl. Bei extremer Überdosierung: durch zentrale Erregung verursachte 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



Wirksamkeit von Akrinor® versus Ephedrin zur Therapie der intraoperativen Hypotonie¹

Wissenschaftliche Details der HYPOTENS-Studienergebnisse: Subgruppenanalyse bei Patientinnen mit Kaiserschnittentbindung in Spinalanästhesie (Kohorte B)

1. P. Kranke et al., Behandlung der intraoperativen Hypotension mit Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) im Vergleich zu Ephedrin: eine Subgruppenanalyse der HYPOTENS-Studie bei Patientinnen mit Kaiserschnittentbindung unter Spinalanästhesie, *Anästh Intensivmed* 2019;60:S400

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

Peter Kranke¹, Götz Geldner², Susanne Huljic³, Tilo Koch⁴, Thomas Keller⁵, Stephan Weber⁵, Leopold Eberhart⁴
für die HYPOTENS-Studiengruppe

1. Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; 2. Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg, Deutschland; 3. ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland; 4. Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland; 5. ACOMED statistik, Leipzig, Deutschland

Einleitung

- Die intraoperative Hypotonie (IOH) tritt häufig im Rahmen der Kaiserschnittentbindung unter Spinalanästhesie auf. Sie kann zu Schwindel, Übelkeit und Erbrechen führen und das Neugeborenen-Outcome negativ beeinflussen.¹
- In Deutschland ist Cafedrin/Theodrenalin (C/T) seit 1963 erhältlich und wird häufig zur Therapie der IOH eingesetzt.² Studiendaten zeigen keine Beeinträchtigung neonataler Outcomes unter C/T.³
- Ephedrin (E) ist ein im internationalen Vergleich häufiger genutztes Antihypotonikum, das seit 2013 in Deutschland zugelassen ist.
- Vergleichsstudien zur Wirksamkeit von C/T und E zur Behandlung der IOH im Rahmen der Kaiserschnittentbindung unter Spinalanästhesie (SpA) und zum neonatalen Outcome fehlen bislang.

Zielsetzung

- Vergleich der Wirksamkeit von C/T und E bei der Behandlung von IOH sowie der neonatalen Outcomes im Rahmen der Kaiserschnittentbindung in SpA unter Routinebedingungen.
- Dieses Poster zeigt die Ergebnisse dieser Subkohorte der HYPOTENS-Studie.

Methoden

- HYPOTENS (NCT02893241, DRKS00010740) ist eine nationale, multizentrische, prospektive, offene, zweiarmige, nicht-interventionelle Studie an stationär aufgenommenen Patientinnen, die nach Auftreten einer IOH routinemäßig mit C/T oder E therapiert wurden. Das Studiendesign wurde 2018 veröffentlicht.⁴
- Es liegt ein positives Ethikvotum der Philipps-Universität Marburg vor (Az. 14/16).
- In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse wurde die Wirksamkeit von C/T und E zur Behandlung der IOH bei einer Kaiserschnittentbindung unter SpA und das neonatale Outcome unter Routinebedingungen untersucht (Kohorte B).
- Patientinnen aus 34 Kliniken wurden zwischen 07/2016 und 02/2018 eingeschlossen.
- Systolischer Blutdruck (SBP) und Herzfrequenz (HF) wurden bis zu 15 Minuten nach der initialen Antihypotonika-Gabe erfasst.
- Berücksichtigt wurden Patientinnen mit einer IOH, die als SBP <100 mmHg und / oder SBP-Abfall >10% verglichen zum präoperativen Basiswert definiert wurde.
- Die Endpunkte der Untersuchung waren:
 - SPB-Verlauf nach initialer Gabe von C/T und E, sowie die Inzidenz einer HF ≥ 100 Schläge/Minute.
 - Anzahl zusätzlicher Boli/kreislaufstabilisierender Maßnahmen (z. B. Volumengabe, Noradrenalingabe, andere medikamentöse Therapie etc.).
 - Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe (APGAR-Score), pH-Wert und Basendefizit des arteriellen Nabelschnurblutes.
- Darüber hinaus wurde der Laktatwert des arteriellen Nabelschnurblutes ermittelt.
- Außerdem wurde die durchgeführte Therapie mit C/T oder E hinsichtlich der Wirksamkeit (Schnelligkeit und Präzision) durch den Anästhesisten bewertet und die Therapie-Zufriedenheit verglichen.

Ergebnisse

- 283 Patientinnen (C/T: N=156, E: N=127) wurden in der Per-Protokoll-Analyse berücksichtigt.
- Die demografischen Parameter sind in Tab. 1 und die hämodynamischen Basis-Parameter sind in Tab. 2 dargestellt.
- Die mittlere initiale Dosis lag bei $0,83 \pm 0,43$ mg/kg (70 ± 34 mg) unter C/T und bei $0,19 \pm 0,08$ mg/kg (16 ± 7 mg) unter E.

Tab. 1. Demographische Parameter maternal

Parameter	C/T (N=156)	E (N=127)
Alter [Jahre]	34 ± 5	33 ± 5
Gewicht [kg]	88 ± 20	88 ± 20
Größe [cm]	166 ± 7	166 ± 7
ASA I [%]	31	37
ASA II [%]	67	61
ASA III [%]	1	2
Komorbiditäten [%]	42	42
Kardiovaskuläre Komorbiditäten [%]	8	5
Linksseitenlage 0–10° / 10–20° / 20–30° [%]	63 / 35 / 2	54 / 42 / 4
Bupivacain hyperbar / Bupivacain isobar / Andere [%]	67 / 29 / 5	45 / 49 / 6

Dargestellte Daten sind prozentuale Häufigkeiten [%] bzw. MW ± Stabw. ASA, American Society of Anesthesiologists; C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin; MW, Mittelwerte; Stabw, Standardabweichung

Tab. 2. Hämodynamische Parameter maternal

Parameter	C/T (N=156)	E (N=127)
SBP bei Diagnose [mmHg]	92 ± 16	92 ± 13
DBP bei Diagnose [mmHg]	50 ± 13	50 ± 11
HF bei Diagnose [Schläge/min]	86 ± 22	87 ± 23
Angestrebter SBP-Anstieg [mmHg]	25 ± 12	20 ± 10

Dargestellt sind MW ± Stabw. C/T, Cafedrin/Theodrenalin; DBP, Diastolischer Blutdruck; E, Ephedrin; HF, Herzfrequenz; MW, Mittelwert; SBP, systolischer Blutdruck; Stabw, Standardabweichung

Ergebnisse maternal

- SBP-Änderung:** Der SBP-Anstieg war unter C/T ausgeprägter ($p < 0,001$; Abb. 1).
- Zusätzliche Boli:**
 - Keine zusätzlichen Boli bei 47% (C/T) vs. 36% (E) der Patientinnen (Abb. 2).
 - Die Anzahl zusätzlicher Boli war im C/T-Arm geringer (Mittelwert): 0,8 (C/T) vs. 1,2 (E) Median: 1,0 in beiden Armen; $p < 0,001$ (Abb. 3).
- Zusätzliche kreislaufstabilisierende Maßnahmen/Antiemetika:**
 - Keine zusätzlichen Maßnahmen bei 69% (C/T) vs. 63% (E) der Patientinnen (Abb. 2).
 - Die Anzahl zusätzlicher Maßnahmen war im C/T-Arm numerisch geringer, jedoch ohne Signifikanz (0,35 [C/T] vs. 0,48 [E]; $p = 0,06$).
 - Im C/T-Arm wurde seltener ein Antiemetikum verabreicht: 2,6% (C/T) vs. 9,5% (E).
- Neu auftretende HF-Werte ≥ 100 Schläge/Minute:** Die Inzidenz einer neu auftretenden Tachykardie war im C/T-Arm um fast 20% niedriger (C/T: 40,4%; E: 59,8%; $p = 0,0021$).
- HF-Änderung:** Vorübergehende Reduktion der HF im C/T-Arm und HF-Anstieg im E-Arm ($p < 0,0001$; Abb. 4).
- Therapie-Zufriedenheit mit der Substanz:** Die Wirksamkeit der Therapie im Hinblick auf Schnelligkeit und Präzision wurde im C/T-Arm besser bewertet (Schnelligkeit: $p < 0,001$; Präzision: $p < 0,01$) (Tab. 3).

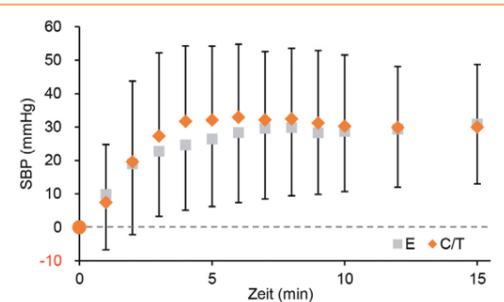


Abb. 1. SBP-Änderung nach initialer Gabe von C/T oder E. Dargestellt sind MW ± Stabw. C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin; SBP, systolischer Blutdruck

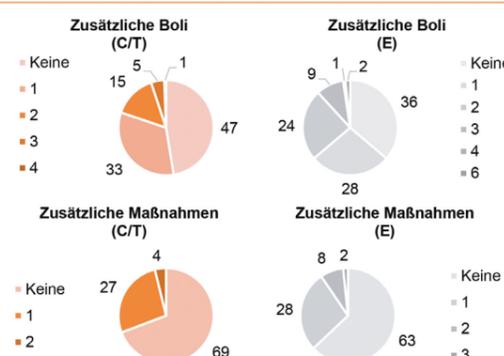


Abb. 2. Prozentuale Häufigkeiten zusätzlicher Interventionen zur Kreislaufstabilisierung. C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin

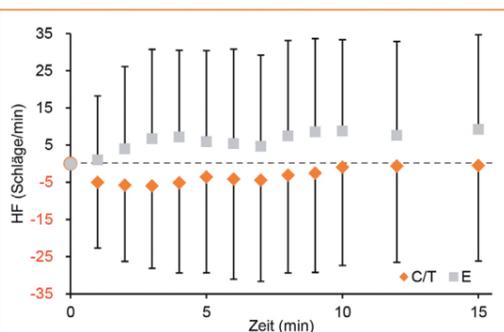
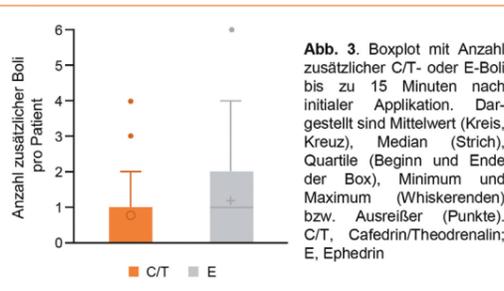


Abb. 4. HF-Änderung bis 15 Minuten nach Applikation. Dargestellt sind MW ± Stabw. C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin; HF, Herzfrequenz; MW, Mittelwert; Stabw, Standardabweichung

Referenzen

- Rout CC, Rocke DA. *Int Anesthesiol Clin*. 1994; 32:117-135.
- Bein B, et al. *Front Pharmacol*. 2017; 8:68.
- Clemens KE, et al. *Minerva Ginecol*. 2010; 62:515-524.
- Eberhart L, et al. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34:953-961.
- Bangash MN, et al. *Br J Pharmacol*. 2012; 165:2015-2033.

Acknowledgements

- Die HYPOTENS-Studie wurde unter wissenschaftlicher Federführung der Universität Marburg und in Kooperation mit ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe) durchgeführt.
- Die Erstellung dieses Posters wurde von Physicians World Europe GmbH, Mannheim, Deutschland unterstützt, mit finanzieller Unterstützung von ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe), Ulm, Germany.

Tab. 3. Zufriedenheit mit der Substanz [% der Ärzte]

Benotung	Schnelligkeit		Präzision	
	C/T (N=156)	E (N=127)	C/T (N=156)	E (N=127)
1 + 2	80	67	73	57
3 + 4	17	28	26	39
5 + 6	3	5	1	4

Bewertung der Therapie mit C/T oder E hinsichtlich Schnelligkeit und Präzision mit welcher der Zielblutdruck erreicht wurde. Dargestellt sind die prozentualen Häufigkeiten der gewählten Benotungen. Die Zufriedenheit wurde mit 1 (sehr gut) bis 6 (sehr schlecht) bewertet. C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin

Ergebnisse neonatal

- Die demografischen Parameter sind in Tab. 4 dargestellt.
- APGAR-Score:** Es gab keine signifikanten Unterschiede im neonatalen APGAR-Score [MW ± Stabw]:
 - 1 Minute: C/T: 9 ($\pm 0,7$), E: 9 ($\pm 0,9$)
 - 5 Minuten: C/T: 10 ($\pm 0,5$), E: 10 ($\pm 0,5$)
 - 10 Minuten: C/T: 10 ($\pm 0,3$), E: 10 ($\pm 0,4$)
- Arterieller pH-Wert:** Der pH-Wert war vergleichbar (Mittelwert): pH 7,32 (C/T) vs. pH 7,31 (E) (Abb. 5).
- Azidose-Inzidenz mit pH < 7,2** war im E-Arm numerisch höher (C/T: 2,8%; E: 7,7%), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,05$).
- Basendefizit, arteriell** war im C/T-Arm signifikant weniger ausgeprägt (C/T: -1,11 vs. E: -1,98; $p < 0,0001$) (Abb. 5). Laktat [mg/dl]: C/T: $18,1 \pm 6,2$; E: $25,8 \pm 13,5$ ($p < 0,05$).

Tab. 4. Demographische Parameter neonatal

Parameter	C/T (N=156)	E (N=127)
Schwangerschaftsdauer [Woche]	38,5 ± 1,4	38,4 ± 1,5
Sectio caesarea primär/sekundär [%]	92/8	90/10
Differenz: Anästhesie bis Schnitt [min]	13,7 ± 5,8	13,2 ± 5,1
bis Uterotomie [min]	18,5 ± 7,8	17,6 ± 5,9
bis Abnabelung [min]	20,2 ± 8,0	19,2 ± 6,1
pH Nabelschnurblut, venös [pH]	7,36 ± 0,05	7,34 ± 0,07
Gewicht [g]	3421 ± 543	3312 ± 536
Geschlecht m / w [%]	58 / 42	54 / 47

Dargestellt sind MW ± Stabw sofern nicht anders angegeben. C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin; M, Männlich; MW, Mittelwerte; Stabw, Standardabweichung; W, Weiblich

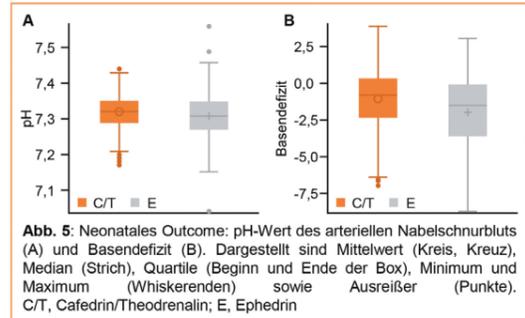


Abb. 5. Neonatales Outcome: pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes (A) und Basendefizit (B). Dargestellt sind Mittelwert (Kreis, Kreuz), Median (Strich), Quartile (Beginn und Ende der Box), Minimum und Maximum (Whiskerenden) sowie Ausreißer (Punkte). C/T, Cafedrin/Theodrenalin; E, Ephedrin

Diskussion

- Der Blutdruck wurde in beiden Interventionsarmen wirksam stabilisiert, wenngleich der Anstieg unter C/T ausgeprägter war und im C/T-Arm weniger zusätzliche Boli und kreislaufstabilisierende Maßnahmen eingesetzt wurden. Dies könnte auf eine höhere Effektivität und Effizienz der C/T-Therapie hindeuten.
- Im E-Arm wurden häufiger Antiemetika appliziert, was eine höhere Inzidenz von Übelkeit/Erbrechen widerspiegeln könnte.
- Unter E traten signifikant häufiger Tachykardien auf. Bei Betrachtung der absoluten Werte zeigte sich ein HF-Anstieg unter E und ein vorübergehender leichter HF-Abfall unter C/T. Dies entspricht den Angaben aus der Literatur, in denen für E eine positiv chronotrope Wirkung beschrieben wird, während unter C/T die HF praktisch unverändert bleibt.⁵
- Das neonatale Outcome war den pH-Wert und den APGAR-Score betreffend, zwischen den Gruppen vergleichbar, wenngleich pH < 7,2 numerisch häufiger im E-Arm auftrat. Gleichzeitig war das Basendefizit unter E größer, was auf eine höhere metabolische Aktivität in der fetalen Zirkulation hindeuten könnte. Diese Annahme wird durch höhere Laktatwerte im E-Arm unterstützt.

Schlussfolgerung

- Mit beiden Substanzen wurde ein stabiler Kreislauf etabliert, wenngleich der Blutdruckanstieg unter Cafedrin/Theodrenalin stärker ausgeprägt war, bei gleichzeitig weniger zusätzlichen Interventionen sowie einer geringeren Inzidenz neu auftretender Tachykardien. Die erhobenen neonatalen Outcomes waren unter Cafedrin/Theodrenalin vorteilhafter.

Interessenskonflikte

- P. Kranke bezog Vortragshonorare von ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe) und unterstützt die laufende Forschung der Firma.
- G. Geldner erhielt Reisekostenerstattungen, bezog ein Honorar für seine Unterstützung 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 von 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).
- L. Eberhart bezog Berater- und Vortragshonorare von ratiopharm GmbH (Teil der Teva-Gruppe) und unterstützt die laufende Forschung der Firma.