

Wirksamkeitsnachweis und Dosis-Wirkungsbeziehungen von Akrinor® bei Patienten unter Allgemein- und Regionalanästhesie*

Proof of efficacy and dose-response relationship of Akrinor® in patients during general and regional anaesthesia

A. R. Heller¹, J. Radke² und T. Koch¹

¹ Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden (Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)

² Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum der Martin Luther Universität Halle (Direktor: Prof. Dr. J. Radke)

► **Zusammenfassung:** Akrinor® (Cafedrin, Theodrenalin) hat in Anästhesie, Intensivmedizin und Notfallmedizin seit geraumer Zeit einen festen Stellenwert in der Akuttherapie hypotoner Zustände. Ziel dieser Untersuchung war es, im Rahmen des behördlichen Zulassungsverfahrens einen Wirksamkeitsnachweis unter Routinebedingungen zu erbringen. Sekundäre Endpunkte beziehen sich auf Dosis-Wirkungsbeziehungen unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen oder des gewählten Anästhesieverfahrens.

Methodik: 297 Anästhesieprotokolle von Patienten unter Allgemein- und Regionalanästhesie aus zwei Universitätskliniken, die innerhalb von zwei Monaten aufgrund hypotoner Zustände während der Anästhesie Akrinor® erhalten hatten, wurden retrospektiv ausgewertet. Erhoben wurden neben demographischen Daten die individuelle Akrinor®-Dosis (angegeben für die Hauptkomponente Cafedrin) pro Injektion, der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz in 5-Minutenintervallen. Primärer Endpunkt war der Nachweis des Anstieges des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) um mindestens 10% innerhalb von 5 min nach Injektion. Um Dosis-Wirkungsbeziehungen zu erhalten, wurde die Kohorte auf Basis der körpereigentlichen Dosis in 5 etwa gleich stark besetzte Subgruppen unterteilt. Die Gruppendosen Cafedrin [mg/kg] lagen bei G1: 0,31±0,07/ G2: 0,48±0,03/ G3 0,59±0,03/ G4: 0,73±0,06/ G5: 1,25±0,44. Die Prüfung der primären Studienhypothese erfolgte mit dem Einstichproben-t-Test mit dem Testwert 10% MAP-Anstieg. Subgruppenvergleiche über die Zeit wurden mit zweifaktorieller ANOVA berechnet. Auswirkungen der Komorbidität oder des Anästhesieverfahrens auf die Wirksamkeit wurden multivariat getestet.

Ergebnisse: Die untersuchten Patienten waren zu 51% weiblich, 63±16 Jahre alt, mit einer Körpergröße von 168±10 cm, einem Gewicht von 78±16 kg und einer ASA-Verteilung I / II / III / IV von 6/42/49/3%. Es erfolgten insgesamt 664 Einzeldosierungen. Die erste Akrinor®-Gabe (53±30 mg Cafedrin) steigerte den

mittleren arteriellen Druck (MAP) nach 5 min um 11±14 mmHg (19± 25%), nach 10 min um 14±16 mmHg (25±29%) p<0,001 vs. Baseline, bei einer Zunahme der Herzfrequenz um 2±10/min (p=0,013). Das MAP-Maximum wurde nach 9±4 min erreicht. Dabei zeigte sich ein signifikant schwächerer Akrinor®-Effekt auf den MAP bei Männern und bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz NYHA≥1. Ebenso waren ein höherer Ausgangs-MAP sowie eine Beta-rezeptorenblockertherapie mit einem geringeren MAP-Anstieg verbunden. Die ED₅₀ von Cafedrin zur Erreichung eines MAP-Anstiegs um 10% in 5 min liegt bei 1,49 mg/kg und bei 0,53 mg/kg für einen MAP-Anstieg um 10% in 10 min. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz ergab sich eine negative Dosis-Wirkungs-Beziehung bezüglich MAP. Auswirkungen des Anästhesieverfahrens auf die MAP-Wirksamkeit von Akrinor® wurden nicht nachgewiesen.

Schlussfolgerung: Die klinische Erfahrung mit Akrinor® als Antihypotonikum konnte in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung in Bezug auf seine Fähigkeit, den Blutdruck ohne relevanten Einfluss auf die Herzfrequenz zu steigern, an Patienten mit Allgemein- und Regionalanästhesie bestätigt und quantifiziert werden.

► **Schlüsselwörter:** Akrinor® – Cafedrin – Theodrenalin – Vasopressoren-Dosis-Wirkungskurve – Wirksamkeitsnachweis – Hypotonie – Blutdruck – Herzfrequenz.

► **Summary:** In Germany, Akrinor® (cafedrine, theodrenaline) is a well established agent in the treatment of acute hypotension. As such it has been applied in anaesthesia and critical and emergency care medicine for several decades. The aim of the present study is to prove its efficacy in a routine environment for the official licensing procedure by the German authori-

* Rechte vorbehalten

► ties. Secondary endpoints are dose relationships focusing on patient co-morbidity and type of anaesthesia.

Methods: Records from 297 patients who underwent regional or general anaesthesia within a two-month period in two university hospitals and who received Akrinor® for the treatment of acute hypotension were included in the analysis. Besides demographic data, individual doses per injection (reported for the main component cafedrine), systolic and diastolic blood pressure, as well as heart rate were recorded in 5-minute intervals. The primary endpoint consisted in the detection of a mean arterial pressure (MAP) increase of at least 10% within 5 min after injection. To receive dose relationships, the cohort was divided into 5 subgroups of approximately equal size according to the weight-adjusted cafedrine dose. Group dosages of cafedrine [mg/kg] were G1: 0.31±0.07/ G2: 0.48±0.03/ G3 0.59±0.03/ G4: 0.73±0.06/ G5: 1.25±0.44. To verify the study hypothesis the one sample t-test was performed using the test value of 10% MAP increase. Subgroup comparisons over time were carried out with 2-way ANOVA. Multivariate analysis was used to discover effects of co-morbidity or the type of anaesthesia on efficacy.

Results: The patients were 63±16 years old with a height of 168±10 cm, weighing 78±16 kg. A portion of 51% of the patients were female, and the ASA I / II / III / IV distribution was 6/42/49/3 [%]. A total of 664 single doses were administered. The first administration of Akrinor® (53±30 mg cafedrine) raised MAP by 11±14 mmHg (19±25%) within 5 min. and by 14±16 mmHg (25±29%) within 10 min. $p < 0.001$ vs. baseline. Heart rate increased by 2±10/min ($p = 0.013$) within 15 min. The maximum MAP was reached after 9±4 min. The effect of Akrinor® was significantly lower in males and patients with heart insufficiency NYHA ≥ 1 . Moreover, an increased baseline MAP and therapy with beta-blocking agents were associated with lower MAP increases. An ED₅₀ of 1.49 mg/kg cafedrine was calculated as necessary to elicit a MAP increase of 10% within 5 min. (MAP increase 10% within 10 min: ED₅₀ = 0.53 mg/kg). MAP displayed a negative dose relationship in patients with heart insufficiency. The type of anaesthesia applied had no effect on the antihypotonic efficacy of Akrinor®.

Conclusion: The current dataset confirmed and quantified the antihypotonic clinical experience with Akrinor®. The blood pressure was stabilized without clinically relevant increases in the heart rate, and was found to be independent of the type of anaesthesia.

► **Key words:** Akrinor® - Cafedrine – Theodrenaline – Vasopressor - Dose-response Relationship - Proof of

Efficacy – Hypotension - Blood Pressure - Heart Rate.

Einleitung

In Deutschland sind außer Akrinor® nur noch wenige Antihypotonika zur intravenösen Gabe zugelassen. Neben den allerdings sehr kurz wirksamen adrenalin-, noradrenalin-, dobutamin- und dopaminhaltigen Arzneimitteln steht nur noch eine ameziniummetilsulfathaltige Zubereitung [1] zur Verfügung. Ephedrin und ephedrinähnliche Substanzen enthaltende Arzneimittel zur Infusion sind in Deutschland im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern überhaupt nicht mehr zugelassen. 2004 wurde als letzter Vertreter Effortil® aus dem Verkehr genommen, dessen Import aus dem Ausland neben dem bürokratischen und finanziellen Aufwand auch im Lichte von § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz (AMG) gerade bei regelmäßig größeren Mengen nicht unproblematisch ist [2,3].

Durch die rasche und zuverlässige Wirksamkeit sowie gute Verträglichkeit wird das seit 1961 in der Bundesrepublik zugelassene Akrinor® als Kombinationspräparat aus Cafedrin und Theodrenalin in vielen Bereichen der Anästhesie und Intensivmedizin sowie in der Notfallmedizin eingesetzt [4-8]. Durch die titrierte Applikation von Akrinor® kann das individuell erwünschte Blutdruckniveau innerhalb von wenigen Minuten erreicht werden [9]. Dies hat besondere Bedeutung durch die Zunahme von Regionalanästhesieverfahren [10-13] und die Eingliederung dieser Techniken in multimodale „Fast Track“-Konzepte unter Einsatz der thorakalen Epiduralanästhesie [14,15] mit erheblichem Nutzen für Patienten [16] und das Krankenhaus im DRG-Umfeld [15,17]. Gerade neuraxiale Verfahren bergen allerdings neben ihren vielfältigen günstigen Effekten [18] auch die Gefahr von sympathikolysebedingten behandlungsbedürftigen Hypotonien [19-21]. Insgesamt zeigt sich außerdem, dass ein günstigerer Gesamtverlauf des Patienten bei restriktiverer Volumengabe zu erwarten ist [22] und dass der balancierte Einsatz eines Vasopressors komplementär zur Volumentherapie gerade bei älteren Patienten [23,24] bzw. großen Eingriffen sinnvoll sein kann [25].

Obwohl das Medikament in der Akutmedizin (Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin) seit geraumer Zeit einen festen Stellenwert in der Therapie hypotoner Zustände hat [3,9] liegen zu wenige aussagekräftige pharmakodynamische Daten vor, die den formalen Bedingungen der EU-Regulative [26,27] und des AMG genügen.

Im Rahmen des Vollzuges des AMG wurde die vorliegende retrospektive Untersuchung durchgeführt, ►

► um den Wirksamkeitsnachweis des Präparates unter Routinebedingungen in der Anästhesie zu erbringen. Als primäre Zielvariable wurde die Änderung des mittleren arteriellen Drucks (MAP) nach Gabe von Akrinor® über die Zeit festgelegt. Als sekundäre Studienparameter wurden der Einfluss auf die Herzfrequenz, der Wirkungseintritt sowie die Dosis-Wirkungsbeziehungen unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen bzw. des gewählten Anästhesieverfahrens definiert.

Material und Methoden

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission (EK DD 255122004) wurden 297 Anästhesieprotokolle von Patienten aus den Unikliniken Dresden und Halle retrospektiv ausgewertet, die zwischen dem 04.07.2006 und dem 08.09.2006 aufgrund hypotoner Zustände während der Anästhesie mindestens einmalig Akrinor® erhalten hatten, unabhängig vom durchgeführten Eingriff oder der verwendeten Anästhesietechnik.

Die Anästhesieführung erfolgte bei Allgemein- anästhesien als balancierte Anästhesie, bei Regionalanästhesien mit entsprechend hierfür zugelassenen Lokalanästhetika.

Die Indikation für die Akrinor®-Gabe war gegeben, wenn der systolische Blutdruck auf unter 80% des Ausgangsblutdrucks absank, die Zeitpunkte und Dosierungen wurden im Anästhesieprotokoll vermerkt.

Medikation

Akrinor® wurde entsprechend der in den Fachinformationen genannten Richtlinien appliziert. Die Dosierung erfolgte nach Maßgabe der Einschätzung der individuellen klinischen Situation durch den Anästhesisten. Eine Ampulle Akrinor® mit 2 ml Injektionslösung enthält 200 mg Cafedrinhydrochlorid und 10 mg Theodrenalinhydrochlorid. Für die Auswertung wurde immer die Cafedrindosis zugrunde gelegt. Sie entspricht dem 20-fachen der gleichzeitig applizierten Theodrenalinosis. Zu allen Angaben bezüglich der Cafedrindosis muss immer die Theodrenalinosis mit 1/20 Cafedrindosis hinzugerechnet werden.

Messtechnisches Vorgehen und Datenaufnahme

Die Blutdruckwerte wurden in beiden Kliniken automatisiert mit handelsüblichen CE-zertifizierten Geräten nichtinvasiv oszillometrisch an einem Oberarm in 5-Minuten-Intervallen gemessen. Die ermittelten Werte wurden manuell auf das Anästhesieprotokoll übertragen.

Die verblindeten Anästhesieprotokolle wurden vom Statistikinstitut AMS (Advanced Medical Services GmbH, Mannheim) digitalisiert und einem Datenmonitoring sowie einer Plausibilitätsprüfung durch die Autoren unterzogen. Anschließend erfolgte die deskriptiv- sowie inferenzstatistische Analyse durch AMS. Erhoben wurden neben demographischen Daten die individuelle Akrinor®-Dosis pro Injektion, der systolische (SYS) und diastolische (DIA) Blutdruck sowie die Herzfrequenz in 5-Minuten-Intervallen. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wurde zu jedem Messwertepaar nach der Formel $(MAP = DIA + (SYS - DIA) / 3)$ berechnet.

Statistisches Vorgehen

Als H0-Hypothese der Untersuchung wurde angenommen, dass der MAP-Anstieg 5 min nach Akrinor®-Injektion nicht größer ausfällt als 110% des Ausgangswertes vor Akrinor®. Der Effekt wurde zunächst zweiseitig dosisunabhängig mit dem Einstichproben-t-Test gegen den Testwert 10%, entsprechend eines verbundenen Stichprobentests (Ausgangswert vs. 5-Minutenwert) mit der Hürde einer 10% MAP-Steigerung betrachtet. H0 wurde bei allen Vergleichen ab einem $p < 0,05\%$ abgelehnt. Das Programmpaket SPSS für MS Windows (Release 12.0, Chicago, IL) wurde für alle statistischen Vergleiche verwendet.

Um Dosis-Wirkungsbeziehungen zu erhalten, wurde die Kohorte auf Basis der körpergewichtsbezogenen Dosis in 5 etwa gleich stark besetzte Subgruppen unterteilt. Hierzu wurde die automatisierte Bereichseinteilerfunktion von SPSS verwendet. Es ergaben sich die in **Tabelle 1** angegebenen Subgruppen mit entsprechenden mittleren Dosierungen. Die von den Subgruppengrößen gesteuerte Einteilung der Bereiche hat gegenüber der Einteilung nach fixen Dosen den Vorteil, dass eine etwa gleich starke Besetzung der Subgruppen zustande kommt, die eine Vorbedingung für valide inferenzstatistische Vergleiche ist. Dies gilt insbesondere für die Bestimmung der ED₅₀-Werte in diesen Subgruppen [28]. Die Anzahl von nicht mehr als fünf Subgruppen sichert zudem den erwünschten statistisch signifikanten Dosisunterschied zwischen den Gruppen (**Tab. 1**).

Subgruppenvergleiche über die Zeit wurden mit zweifaktorieller ANOVA bestimmt. Zur Korrektur der Post-hoc-Tests bei multiplen Vergleichen wurde die Sidak-Prozedur verwendet.

Zur Prüfung, welche unabhängigen Patientenfaktoren die blutdrucksteigernde Wirksamkeit von Akrinor® signifikant beeinflussen, wurden multifak-

Tab. 1: Dosissubgruppen-Charakteristika.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	p	Gesamt
Dosisgrenzwerte* [mg/kg]	-0,42	0,43-0,53	0,54-0,65	0,66-0,87	0,88-4,10	<0,001	0,11-4,10
Besetzung [n]	54	60	67	51	65	-	297
Mittlere Dosis* ± SE [mg/kg]	0,31±0,07	0,48±0,03	0,59±0,03	0,73±0,06	1,25±0,44	<0,001	0,70±0,03
ca. Ampullen bei 80kgKG	1/8	1/5	1/4	1/3	1/2	-	1/3
Ausgangs-MAP±SE [mmHg]	63±1	62±1	62±1	63±1	62±2	0,917	62±1

*Nur Cafedrin-Dosen angegeben. Die gleichzeitig mitinjizierte Theodrenalin-Dosis ergibt sich aus 0,05*Cafedrin-Dosis. P angegeben für einfaktorielle ANOVA. Im Sidak-post-hoc-Test unterschieden sich alle Subgruppensdosen signifikant voneinander.

torielle Regressionsmodelle entwickelt. Die Vorbereitung der Daten erfolgte zunächst mit einer univariaten Analyse der statistischen Verteilungen der unabhängigen Variablen sowie der Zielparameter. Nominalskalierte unabhängige Variablen wurden in dichotome Variablen transformiert. Anschließend wurde eine bivariate Analyse der unabhängigen gegen die abhängigen Faktoren durchgeführt. Durch diese Maßnahmen wurde Linearität, Normalverteilung und Varianzgleichheit der Parameter gewährleistet. Multikollinearität wurde durch Entfernung jeweils einer von zwei Variablen aus dem Modell ausgeschlossen, die in einer Korrelationsmatrix aller unabhängigen Parameter eine Korrelation von mehr als 0,8 aufwiesen. Als Kontrolle diente der Varianzinflationsfaktor (in allen Fällen <1,7). Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Anschließend erfolgte die multifaktorielle lineare Regressionsanalyse mit schrittweisem Vorwärtseinschluss signifikanter Faktoren. In die Analyse zu den Einflussfaktoren auf die Blutdruckwirksamkeit von Akrinor® wurden folgende Variablen einbezogen: Ausgangs-MAP, Alter, Größe, Gewicht, Gesundheitsstatus nach Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA), laufende Beta-Rezeptorenblockertherapie, Diabetes mellitus und Bestehen einer Herzinsuffizienz (NYHA-Status ≥ I). Für die in der multivariaten Betrachtung als unabhängig und signifikant für die Akrinor®-Wirkung erkannten Faktoren Geschlecht und Herzinsuffizienz werden mit **Abbildung 3 und 4** getrennte Verlaufsdigramme auf der Basis der alters- und dosisnormierten Schätzungen aus der Kovarianzanalyse dargestellt.

Die Bestimmung der Einzeldosen Cafedrin und Theodrenalin, bei denen 50% der Patienten einen definierten Blutdruckanstieg von 10% (**Abb. 5**) bzw. 20% (**Abb. 6**) nach definierten Zeiten erfuhren (ED₅₀), erfolgte in den Dosissubgruppen unter Berücksichtigung der mittleren Dosen pro Subgruppe und unter Einschluss aller Akrinor®-Gaben. Die ED₅₀-Werte wurden aus den ermittelten und dargestellten logarithmischen Regressionsfunktionen errechnet. Das Bestimmtheitsmaß ist für jedes Modell in R² angegeben.

Ergebnisse

Es wurden Daten von 297 Patienten aus zwei Zentren ausgewertet, die im Beobachtungszeitraum insgesamt 664 Einzeldosierungen von Akrinor® erhalten hatten. 51,2% der Patienten waren Frauen. Das Alter der Patienten lag im Durchschnitt bei 63±16 Jahren, die Körpergröße bei 168±10 cm und das Gewicht bei 78±16 kg (BMI 27,3 kg/m²). **Tabelle 2** zeigt weitere demographische Charakteristika.

Das Spektrum der operativen Eingriffe, die in diese Untersuchung eingingen, spiegelt das der beiden Universitätskliniken wider, ohne Überwiegen einzelner Fachdisziplinen oder Operationsarten. Zu 87,7% wurden Allgemeinanästhesien und zu 12,3% Regionalanästhesien durchgeführt. Die Allgemeinanästhesien wurden zu 87,8% als balancierte Anästhesien mit Desfluran oder Sevofluran, in 47,1% der Fälle mit N₂O geführt. 68,7% der Patienten erhielten zur Einleitung Propofol; Fentanyl wurde in 45,8% und Remifentanyl in 21,2% der Fälle angewendet. ▶

Tab. 2: Demographische Daten der untersuchten Kohorte.

	Normal	Nicht normal	
		ohne Relevanz	mit Relevanz
Blutdruck	194 (65,3%)	13 (4,3%)	90 (30,3%) ¹
Koronarfunktion	266 (89,6%)	6 (2,0%)	25 (8,4%)
EKG	235 (79,1%)	16 (5,4%)	46 (15,5%)
ASA (I/II/III/IV)	17 (6,1%) / 117 (42,2%) / 136 (49,1%) / 8 (2,9%)		
NYHA (I/II/III/IV) ²	22 (7,4%) / 41 (13,8%) / 10(3,4%) / 2 (0,7%)		

¹ Hypertoniker

² Zwischen dem Geschlecht und dem Bestehen einer Herzinsuffizienz NYHA ≥ I existiert keine statistische Abhängigkeit (Chi² p=0,88).

► Die erste Akrinor®-Gabe (53±30 mg Cafedrin) steigerte den MAP nach 5 min um 11±14 mmHg (19±25 %), nach 10 min um 14±16 mmHg (25±29 %) $p < 0,001$ vs. Baseline bei einer Zunahme der Herzfrequenz um 2±10/min ($p = 0,013$). **Abbildung 1** zeigt den systolischen und diastolischen Blutdruckverlauf sowie die Herzfrequenz in den ersten 15 min nach Akrinor®-Gabe. Das MAP-Maximum wurde nach 9±4 min erreicht. Die zweite Gabe erfolgte im Mittel 27 min nach der ersten Gabe. Dosis-Wirkungseffekte von Akrinor® auf den MAP bzw. die Herzfrequenz sind in **Abbildung 2 a und b** dargestellt. Während alle betrachteten Dosisgruppen bereits 5 min nach Injektion einen gegenüber den Ausgangswerten signifikanten Anstieg des MAP aufwiesen ($p < 0,001$), ergab sich in der MAP-Wirkbarkeit lediglich ein Unterschied zwischen Dosissubgruppe 1 (0,31±0,07 mg/kg Cafedrin) und Dosissubgruppe 5 (1,25±0,44 mg/kg Cafedrin) $p < 0,05$. Die Ausgangs-MAPs der Subgruppen unterschieden sich nicht (**Tab. 1**; $p = 0,917$). Obwohl im Zeitverlauf der Gesamtkohorte statistisch signifikant, ergab sich in der Herzfrequenz weder innerhalb der Subgruppen noch zwischen den Subgruppen ein klinisch bedeutsamer Effekt.

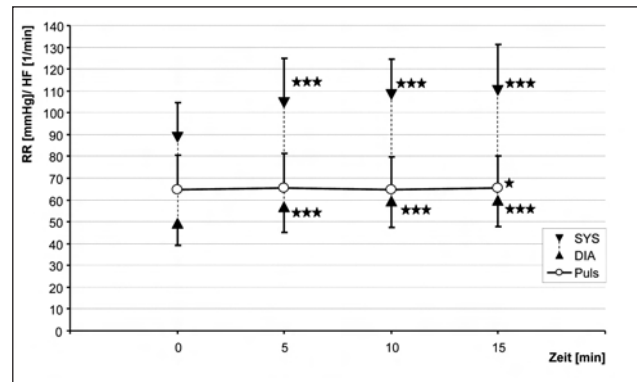


Abb. 1: Verlauf von systolischem (SYS) und diastolischem (DIA) Blutdruck und Herzfrequenz (±SE) nach Gabe von Akrinor® (dosisunabhängig) zum Zeitpunkt 0. * $p < 0,05$ *** $p < 0,001$ vs. Zeitpunkt 0. Zweifaktorielle ANOVA mit Sidak-post-hoc-Anpassung.

Die **Abbildungen 5-7** zeigen die ED_{50} -Werte von Akrinor® zur Erreichung der angegebenen MAP-Anstiege im entsprechenden Zeitintervall. Aus der multivariaten Berechnung ergab sich eine signifikante Abhängigkeit vom Ausgangsdruck: Je höher der Ausgangswert desto geringer der Blutdruckanstieg. Die Beta-Rezeptorenblockertherapie war signifikant für die Veränderung des MAP ►

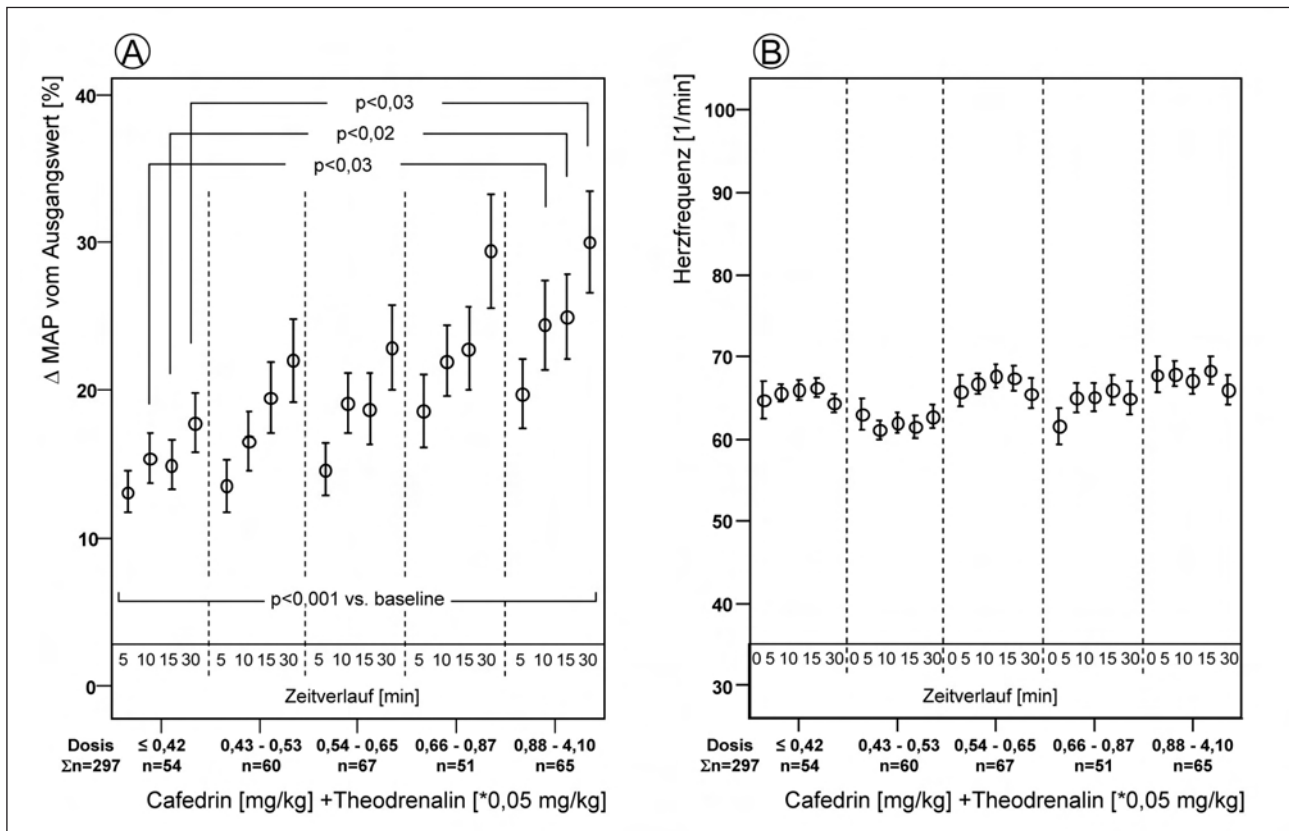


Abb. 2: a) Verlauf der Änderung von mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP) und b) Herzfrequenz nach Gabe von Akrinor® zum Zeitpunkt 0 in Dosissubgruppen. Zweifaktorielle ANOVA mit Sidak-post-hoc-Anpassung p-Werte vs. Ausgangswert und zwischen den Gruppen angegeben. (Mittelwerte±SE).

► (Δ MAP) nach 10 min. Für Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker war der Blutdruckanstieg höher. Die systolische Blutdruckveränderung nach 5 min und der Δ MAP nach 10 und 15 min waren signifikant vom Geschlecht abhängig (siehe auch Abb. 3). Der Blutdruckanstieg war bei Frauen höher als bei Männern. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz war mit einer geringeren Akrinor[®]-Wirksamkeit assoziiert. Auswirkungen des Anästhesieverfahrens auf die MAP-Erhöhung von Akrinor[®] wurden nicht nachgewiesen.

Die Abbildungen 5-7 zeigen die ED₅₀-Werte von Akrinor[®] zur Erreichung der angegebenen MAP-Anstiege im entsprechenden Zeitintervall. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz ergibt sich eine negative Dosis-Wirkungsbeziehung bezüglich des MAP.

Diskussion

Hypotensionen sind in der Akutmedizin ein erheblicher Morbiditätsfaktor, der insbesondere bei älteren Patienten mit vorbestehendem Hypertonus oder kardiovaskulären Erkrankungen zügig behoben werden muss, um myokardiale oder zerebrale Ischämien sowie ein akutes Nierenversagen zu vermeiden [29]. Ein spezieller Indikationsbereich für Akrinor[®] besteht daher in der Vermeidung einer Hypotension bei rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren. So konnten Seitz et al. [1] zeigen, dass bei Patienten mit Hypotension unter Epiduralanästhesie nach Gabe von 100 mg Cafedrin + 5 mg Theodrenalin der arterielle Mitteldruck signifikant (43%) anstieg. Gleichzeitig ging die Vergrößerung der Blutdruckamplitude mit einer Verlangsamung der Herzfrequenz einher. Die hämodynamische Wirkung von Akrinor[®] beruhte, wie in Folgeuntersuchungen nachgewiesen werden konnte [30], in erster Linie auf einer Erhöhung des Herzindex aufgrund der Zunahme der myokardialen Inotropie. Die Venokonstriktion (Vorlaststeigerung) folgte um einige Minuten versetzt.

Die Kombination der beiden Xanthinverbindungen Cafedrin und Theodrenalin in Akrinor[®] führt zu einer spezifischen Wirkung, die hauptsächlich auf einer Stimulation der β -Rezeptoren beruht, eine agonistische Wirkung auf α -Rezeptoren bleibt aus [31]. Entscheidend ist, dass die Wirkung auf den Vasotonus gleichzeitig mit der Stimulation der betaadrenergen Rezeptoren am Herzen einhergeht. Es resultieren ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks und eine Steigerung des Herzzeitvolumens bei gleichbleibender Herzfrequenz und tendenziell reduziertem peripherem Widerstand [30,32]. Eine Verschlechterung der Organperfusion bezüglich renaler, zerebraler und koronarer Zirkulation bleibt deshalb im Vergleich zu alpha-adrenergen Sympathomimetika aus [29]. ►

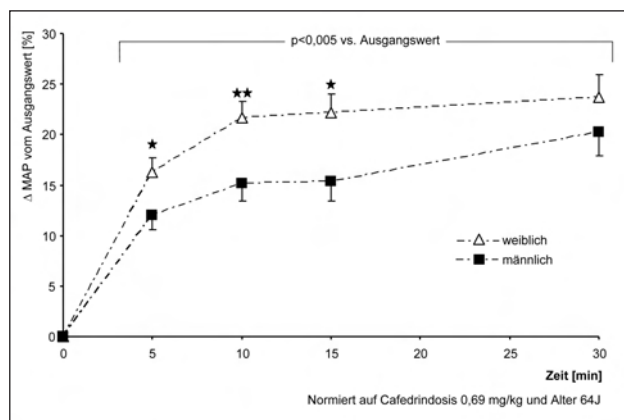


Abb. 3: Verlauf der Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) nach Gabe von Akrinor[®] zum Zeitpunkt 0 in Abhängigkeit vom Geschlecht. Zweifaktorielle ANOVA mit Kovariaten Dosis und Alter; Sidak-post-hoc-Anpassung p-Wert vs. Ausgangswert angegeben **p<0,01; *p<0,05 zwischen den Gruppen. (Mittelwerte \pm SE).

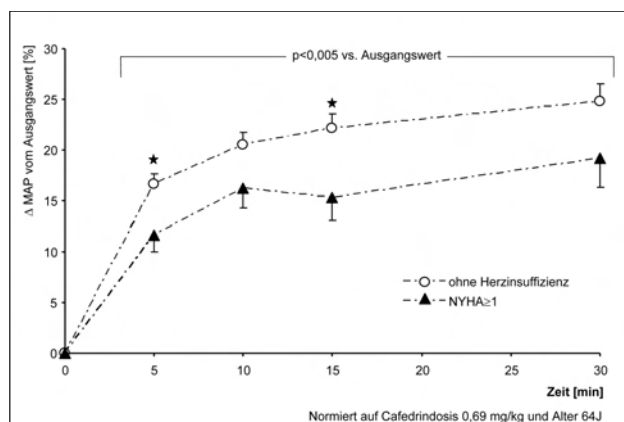


Abb. 4: Verlauf der Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz nach Gabe von Akrinor[®] zum Zeitpunkt 0. Zweifaktorielle ANOVA mit Kovariaten Dosis und Alter; Sidak-post-hoc-Anpassung p-Wert vs. Ausgangswert angegeben *p<0,05 zwischen den Gruppen. (Mittelwerte \pm SE).

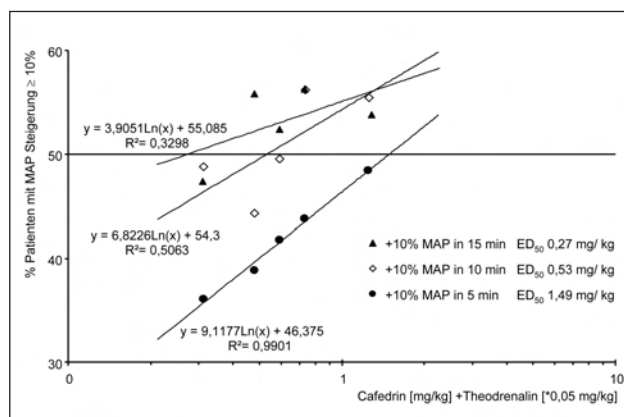


Abb. 5: Dosis-Wirkungsbeziehung von Akrinor[®] (semilogarithmisch) und grafische Darstellung der ED₅₀-Werte anhand von Regressionskurven für die Schwellen: Zunahme des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) um 10% 5 min (Kreise), 10 min (Rauten) und 15 min (Dreiecke) Minuten nach Gabe von Akrinor[®].

Der erhöhte Sauerstoffverbrauch durch die eingeleitete positive Inotropie am Herzen wird durch eine gesteigerte Koronarperfusion kompensiert, die das myokardiale Sauerstoffangebot letztlich erhöht. Entsprechend wird eine vermehrte Volumenarbeit des Herzens erreicht, die sich gegenüber der durch Noradrenalin induzierten Druckarbeit als energetisch günstiger erwiesen hat. Die Koronardurchblutung wird durch Akrinor® gesteigert und damit das myokardiale Sauerstoffangebot erhöht. So ergaben tierexperimentelle Befunde am narkotisierten Hund im kardiogenen Schock nach Akrinor® eine Zunahme des myokardialen O₂-Verbrauchs um 40% und eine Durchflusszunahme im Ramus circumflexus von jedoch 181% [33]. Dies entspricht einer im Verhältnis zum O₂-Verbrauch erhöhten Flusszunahme und damit einer Verbesserung der myokardialen O₂-Versorgung unter Akrinor®-Therapie. Diese Wirkung des Präparates erklärt auch die vielfältig beschriebenen günstigen Effekte bei Patienten mit ischämischen Myokardschaden [34,35]. Darüber hinaus bietet Akrinor® wegen der geringeren lipolytischen Wirkung im Vergleich zu den Katecholaminen auch aus metabolischer Sicht Vorzüge, insbesondere bei therapeutischer Anwendung unter hypoxischen Bedingungen wie beim frischen Myokardinfarkt oder im Schock [36].

Die Bolus-Applikation von Sympathomimetika führt in der Regel zu einer nur kurzen, meist der Dauer der Sympathikusblockade nicht angemessenen Kreislaufstimulation. Allgemein lässt sich festhalten, dass reine α-Agonisten mit einer unerwünschten Erhöhung des peripheren Widerstandes einhergehen, was zu einer zusätzlichen Steigerung der energieverbrauchenden myokardialen Wandspannung führt [29]. Bei reinen Betamimetika zeigt sich dagegen eine Verzögerung des Blutdruckanstieges durch anfängliche vasculäre β₂-Stimulation und eine im Allgemeinen unerwünschte Steigerung der Herzfrequenz [30].

In der vorliegenden Untersuchung konnte, wie auch schon aus älteren Vorstudien bekannt [1,31,32], gezeigt werden, dass Akrinor® den Blutdruck zuverlässig in kurzer Zeit erhöhen kann, ohne klinisch relevanten, wenn auch statistisch signifikanten Einfluss auf die Herzfrequenz (Abb. 1). Der signifikante Unterschied im ΔMAP zwischen den Dosisgruppen 1 und 5 weist auf eine unmittelbare Dosisabhängigkeit hin (Abb. 2a), zusätzlich zu dem bereits in Gruppe 1 gegenüber dem Ausgangswert signifikant gesteigerten MAP.

Während sich in der Gesamtbetrachtung ein signifikanter Unterschied zeigte, ergibt sich keine dosisabhängig veränderte Wirkung auf die Herzfrequenz (Abb. 2b).

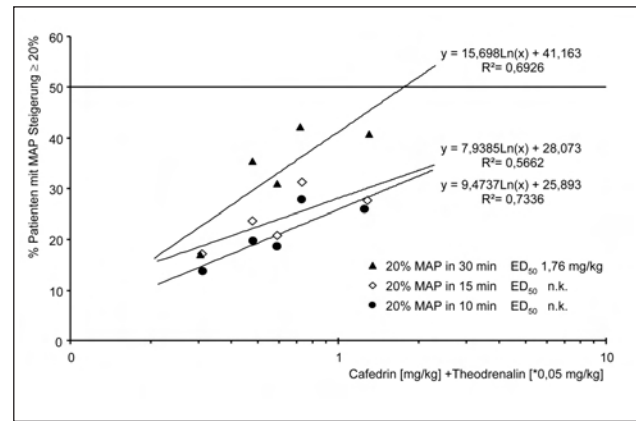


Abb. 6: Dosis-Wirkungsbeziehung von Akrinor® (semilogarithmisch) und grafische Darstellung der ED₅₀-Werte anhand von Regressionskurven für die Schwellen: Zunahme des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) um 20% 10 Minuten nach Gabe (Kreise); 15 min nach Gabe (Rauten) und 30 min nach Gabe von Akrinor® (Dreiecke). ED₅₀-Werte für 10 und 15 Minuten sind aus den vorhandenen Daten nicht valide kalkulierbar (n.k.).

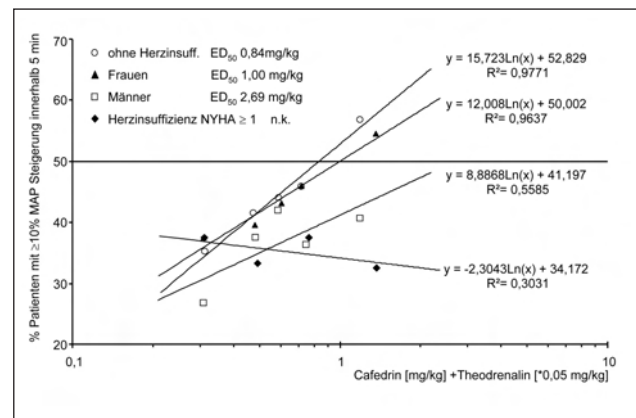


Abb. 7: Dosis-Wirkungsbeziehung von Akrinor® (semilogarithmisch) und grafische Darstellung der ED₅₀-Werte anhand von Regressionskurven nach Geschlecht und Herzinsuffizienz für die Zunahme des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) um 10% innerhalb von 5 min nach der Gabe von Akrinor®. Ohne Herzinsuffizienz (Kreise); Frauen (Dreiecke), Männer (Quadrate) und Herzinsuffizienz (Rauten). ED₅₀-Werte für Patienten mit Herzinsuffizienz sind aus den vorhandenen Daten nicht valide kalkulierbar (n.k.).

Die in der multivariaten Analyse gefundenen Abhängigkeiten von der Beta-Rezeptorenblockertherapie sind logisch aus der überwiegend β-mimetischen Akrinor®-Wirkung erklärbar [31]. Gleiches gilt für Patienten mit Herzinsuffizienz. Hier ist das Myokard in geringerem Umfang in der Lage, auf eine β-Stimulation mit Inotropiesteigerung zu reagieren. Dies wird auch mit der negativen Dosis-Wirkungsbeziehung der herzinsuffizienten Patienten belegt.

Wie allerdings die geschlechtsspezifische (dosis- und gewichtsjustierte) Verschiebung der ED₅₀ von Akrinor® zu erklären ist, kann gegenwärtig nicht ▶

► eindeutig interpretiert werden. Eine Korrelation des Geschlechts mit einer Herzinsuffizienz oder Beta-Rezeptorenblockertherapie war nicht nachweisbar, was die Beobachtung zumindest teilweise erklärt hätte. Die geringere ED₅₀ von Akrinor® bei Frauen könnte einerseits im östrogenbedingt höheren intravasalen Flüssigkeitsvolumen bei Frauen [37] mit konsekutiv auswurfrelevanter Vorlaststeigerung liegen. Andererseits fand Fowler eine Herabregulation von β -Rezeptoren bei Männern im Alter [38], und Babiker berichtete über einen komplementären Östrogenrezeptor-abhängigen Effekt bei Frauen, der vor linksventrikulärer Hypertrophie und konsekutiver Herzinsuffizienz schützt [39]. Diese Beobachtungen könnten in der untersuchten Kohorte eine im Alltag subklinische Einschränkung der Herzleistung bei Männern begründen. Unter den Bedingungen der akuten z.B. sympathikolysebedingten Hypotonie könnten diese Faktoren [38,39] trotz fehlender statistischer Assoziation zwischen Geschlecht und anamnestischer Herzinsuffizienz klinisch wirksam werden und den Geschlechtsunterschied in der Akrinor®-Wirksamkeit erklären. Diese Hypothesen sind jedoch spekulativ und können mit den vorliegenden Daten nicht konkret überprüft werden.

Schlussfolgerung

Die klinische Erfahrung mit Akrinor® als Antihypotonikum konnte in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung in Bezug auf seine Fähigkeit, den Blutdruck ohne klinisch relevanten Einfluss auf die Herzfrequenz zu steigern, an Patienten mit Allgemein- und Regionalanästhesie bestätigt und erstmals genauer quantifiziert werden.

Danksagungen

Die Autoren danken Herrn Prof. B. Terhaag und Frau Dr. Ulrike Müller, AWD-Pharma Dresden, für die wertvolle Unterstützung bei der Überarbeitung des Manuskripts sowie Herrn E. Pfarr, AMS Mannheim, für die statistischen Auswertungen.

Literatur

- Seitz W, Fritz K, Lübke N, Kirchner E. Therapie hypotensiver Zustände bei rückenmarksnahe Leitungsanästhesien mit Ameziniummetilsulfaat und Akrinor. *Intensivbehandlung* 1985;10:31-36.
- Radke J. Aus für Akrinor. *Anästh Intensivmed* 2005;46:516-518.
- Aniset L, Konrad C, Schley M. Ephedrin als Alternative zu Akrinor in der geburtshilflichen Regionalanästhesie. *Anaesthesist* 2006;55:784-790.
- Wilhelm S, Standl T, Burmeister M, Kessler G, Schulte am Esch J. Comparison of continuous spinal with combined spinal-epidural anesthesia using plain bupivacaine 0.5% in trauma patients. *Anesth Analg* 1997;85(1):69.
- Hartmann B, Junger A, Klasen J, Benson M, Jost A, Banzhaf A, et al. The Incidence and Risk Factors for Hypotension After Spinal Anesthesia Induction: An Analysis with Automated Data Collection. *Anesth Analg* 2002;94(6):1521.
- Klasen J, Junger A, Hartmann B, Benson M, Jost A, Banzhaf A, et al. Differing Incidences of Relevant Hypotension with Combined Spinal-Epidural Anesthesia and Spinal Anesthesia. *Anesth Analg* 2003;96(5):1491.

- Schneemilch CE, Bachmann H, Ulrich A, Elwert R, Halloul Z, Hachenberg T. Clonidine Decreases Stress Response in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy Under Regional Anesthesia: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg* 2006;103(2):297.
- Vicent O, Litz RJ, Hübner M, Koch T. Hohe sekundäre Ausbreitung einer Spinalanästhesie mit isobarem 0,5%igem Bupivacain nach spätem Lagewechsel. *Anaesthesist* 2003;52(11): 1035-1038.
- Koch T, Wenzel V. Alte Medikamente und neue Zulassungsverfahren: Akrinor bleibt verkehrsfähig und ein Nachzulassungsantrag für Arginin-Vasopressin ist gestellt. *Anaesthesist* 2006; 55(6):708-710.
- Heller AR, Litz RJ, Wiessner D, Dammann C, Weissgerber R, Hakenberg OW, et al. Betriebswirtschaftliche Auswirkungen der thorakalen Epiduralanästhesie am Beispiel der G-DRG M01B, OPS-301 5-604.0. *Anaesthesist* 2005;54(12):1176-1185.
- Heller AR, Litz RJ. Regionalanästhesie bei chirurgischer Therapie extrakranieller Karotisstenosen. *Dt Arztebl* 2005;102(21): A1522-A1523.
- Wendel M, Rössel T, Litz RJ, Heller AR, Koch T. Einfluss thorakaler Epiduralanästhesie auf die Inzidenz postoperativer Nachbeatmung bei Patienten mit Myasthenia gravis. Abstractband Deutscher Anästhesiekongress (DAC) 2004 2004;FV 2-13.5.
- Wiessner D, Litz RJ, Heller AR, Georgiev M, Leike S, Koch T, et al. Continuous thoracic epidural anaesthesia reduces incidence and duration of postoperative ileus in patients undergoing radical cystectomy. *Eur Urology* 2004;Suppl.3:592.
- Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von EA, Goeters C, et al. Multimodal perioperative management-combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition-reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg* 2001;92(6):1594-1600.
- Heller AR, Litz RJ, Koch T. Optimierung klinischer Behandlungspfade durch Regionalanästhesieverfahren. *Anästh Intensivmed* 2007;48:306-320.
- Heller AR, Horter M, Horter S, Koch T. Quality of anaesthesia - a patient's view. *Eur J Anaesthesiology* 2003;20(Supplement 30):4-5.
- Heller AR, Litz RJ, Wiessner D, Dammann C, Weissgerber R, Hakenberg OW, et al. Betriebswirtschaftliche Auswirkungen der thorakalen Epiduralanästhesie am Beispiel der G-DRG M01B, OPS-301 5-604.0. *Anaesthesist* 2005;54(12):1176-1185.
- Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van ZA, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321(7275):1493.
- Heller AR, Litz RJ, Djonlagic I, Manseck A, Koch T, Wirth MP, et al. Kombinierte Anästhesie mit Epiduralkatheter. Eine retrospektive Analyse des perioperativen Verlaufs bei Patienten mit radikalen Prostatektomien. *Anaesthesist* 2000;49(11):949-959.
- Morgan P. The role of vasopressors in the management of hypotension induced by spinal and epidural anaesthesia. *Can J Anaesth* 1994;41(5 Pt 1):404-413.
- Veering BT. Hemodynamic effects of central neural blockade in elderly patients. *Can J Anaesth* 2006;53(2):117-121.
- Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238(5):641-648.
- Buggy DJ, Power CK, Meeke R, O'Callaghan S, Moran C, O'Brien GT. Prevention of spinal anaesthesia-induced hypotension in the elderly: i.m. methoxamine or combined hetastarch and crystalloid. *Br J Anaesth* 1998;80(2):199-203.
- Yap JC, Critchley LA, Yu SC, Calcroft RM, Derrick JL. A comparison of three fluid-vasopressor regimens used to prevent hypotension during subarachnoid anaesthesia in the elderly. *Anaesth Intensive Care* 1998;26(5):497-502.
- Ponnudurai RN, Koneru B, Akhtar SA, Wachsberg RH, Fisher A, Wilson DJ, et al. Vasopressor administration during liver transplant surgery and its effect on endotracheal reintubation rate in the postoperative period: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2005;27(2):192-198. ►

- **26.** Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel. (ABI L 22 vom 9 2 1965, S 369/65 Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG (ABI L 214 vom 24 8 1993, S 22) 1965.
- 27.** Europäisches Parlament und Rat. Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft 2001 Nov 6;311-67-311/128.
- 28. Hofmann F.** Allgemeine Pharmakodynamik. In: Forth W, Hentschler D, Rummel W (eds.). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8 ed. München: Urban und Schwarzenberg; 2001:4-25.
- 29.** AWMF Leitlinie. Die intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten: Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie. Anästh Intensivmed 2007;48(Suppl 1):S1-S24.
- 30. Müller H, Brähler A, Börner U, Boldt J, Stoyanov M, Hempelmann G.** Hämodynamische Veränderungen nach der Bolusgabe verschiedener Vasopressiva zur Blutdruckstabilisierung bei Periduralanästhesie. Reg Anaesth 1985;8:43-49.
- 31. Sternitzke N, Schieffer H, Rettig G, Bette L.** Die Beeinflussung der Herz-Kreislauf-Dynamik durch die Theophyllin-Verbindung Cafedrin und Theodrenalin sowie durch ihre Kombination. Herz Kreislauf 1984;8:401-412.
- 32. Sternitzke N, Schieffer H, Bette L.** Der Einfluss von Akrinor auf die Herz-Kreislauf-Dynamik vor und nach Blockade der adrenergen Betarezeptoren durch Propranolol. Z Allgemeinmed 1975;64:419-430.
- 33. Hahn N, Sternitzke N, Malotki B, Raqué B, Eichelkraut W, Forneck G.** Der Einfluss von Akrinor auf die Hämodynamik und die Myokarddurchblutung bei partiell ischämiegeschädigtem Herzen (kardiogener Schock). Akute Versuche am narkotisierten Hund. Herz Kreislauf 1985;9:462-464.
- 34. Klein O.** Zur Behandlung des akuten Kreislaufversagens in der operativen Medizin. Med Klinik 1964;59:1879-1882.
- 35. Heller A, Grosser KD.** Hämodynamische Untersuchungen an Infarktkranken nach intravenöser Applikation von Akrinor. Med Welt 1974;25(45):1890-1892.
- 36. Rettig G, Sternitzke N, Schieffer H, Hoffmann W, Bette L.** Einfluss einer blutdruckwirksamen Substanz auf die Stoffwechselsubstrate im Blut bzw. Serum. Arzneimittelforschung 1976;26(6):1223-1227.
- 37. Stachenfeld NS, Taylor HS.** Effects of estrogen and progesterone administration on extracellular fluid. J Appl Physiol 2004; 96(3):1011-1018.
- 38. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR.** Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. Circulation 1986;74(6):1290-1530.
- 39. Babiker FA, Lips D, Meyer R, Delvaux E, Zandberg P, Janssen B, et al.** Estrogen Receptor {beta} Protects the Murine Heart Against Left Ventricular Hypertrophy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26(7):1524-1530.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Axel R. Heller
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
 und Intensivtherapie
 Universitätsklinikum Dresden
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden, Deutschland
 Tel.: 0351 458 2785
 Fax.: 0351 458 4336
 E-Mail: axel.heller@mailbox.tu-dresden.de ■