

Intraoperative Hypotonie: Therapie

Leopold H. J. Eberhart, Berthold Bein



► **Abb. 1** Quelle: KH Krauskopf.

Eine intraoperative Hypotonie ist ein bedeutsamer Notfall und muss möglichst schnell behoben werden. Dazu werden nicht pharmakologische Interventionen, in erster Linie aber Sympathomimetika empfohlen. Der Artikel stellt beide Verfahren vor und geht neben der klinischen Datenlage auch besonders auf die Wirkmechanismen der in Deutschland gebräuchlichen Präparate ein.

Eine arterielle Hypotonie ist keinesfalls ein Kavaliärsdelikt, sondern ein klinisch bedeutsamer Notfall. Dies verdeutlichen Book et al. im ersten Topthemabeitrag dieser Ausgabe zu Pathophysiologie und klinischer Relevanz der intraoperativen Hypotonie. Daraus ergibt sich zwangsläufig die Frage nach dem geeigneten Vorgehen bei einer behandlungswürdigen arteriellen Hypotonie.

Prävention statt nur Reaktion

Auch wenn es nicht eigentlich Thema dieses Beitrags ist: Mit einer patientenadaptierten Vorbereitung und differenzierten anästhesiologischen Techniken kann ein Blutdruckabfall wenn nicht vermieden, so doch deutlich abgeschwächt werden kann.

Patientenadaptierte Vorbereitung

Viele Patienten, bei denen intraoperativ ein Blutdruckabfall auftritt, sind eigentlich Hypertoniker und werden mit Antihypertonika behandelt. Aktuelle Empfehlungen tendieren dahin, dass die bestehende Dauermedikation des Patienten – und damit auch Antihypertensiva – weiter eingenommen werden sollen [1]. Bei Substanzen, deren Absetzen zu Rebound-Effekten führen kann (z. B. Betablockern, Clonidin, Moxonidin), ist dies sicherlich unstrittig. Bei anderen Antihypertensiva muss dagegen das Risiko einer (verstärkten) intraoperativen Hypotonie bei präoperativer Einnahme der Substanzen gegen das Risiko von Blutdruckspitzen abgewogen werden. Hypertone Entgleisungen kommen dabei weniger während einer Anästhesie vor, als vielmehr in der unmittelbar postoperativen Phase. Eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung ist somit keine leichte Aufgabe.

Merke

Diuretika sollten aber i. d. R. immer abgesetzt werden (sofern nicht bei Niereninsuffizienz verabreicht). ACE-Hemmer und direkte AT2-Antagonisten können besonders schwere Hypotonien triggern und sollten daher präoperativ zurückhaltend verordnet werden.

Anästhesiologische Techniken**Allgemeinanästhesie**

Obwohl der Gedanke naheliegt, gibt es derzeit keine Belege, dass eine EEG-gesteuerte Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung bei Allgemeinanästhesien die Inzidenz und Schwere einer intraoperativen Hypotonie senken kann. In diesem Zusammenhang ist sicherlich zu bedenken, dass ein hoher Opioidanteil (neben der Verwendung von Propofol, einem höheren Patientenalter und einer höheren ASA-Klassifikation) bei der Narkoseeinleitung ein unabhängiger Risikofaktor für eine arteriellen Hypotonie ist [2].

Regionalanästhesie

Um Blutdruckabfällen im Rahmen von Spinalanästhesien vorzubeugen, bieten sich folgende andere, gut evaluierte Methoden an:

- Verwendung geringerer Lokalanästhetikamengen [3]
- Einsatz hyperbarer Lokalanästhetika und entsprechender Lagerungsmaßnahmen, welche die rostrale Ausbreitung der Lokalanästhetika reduzieren können [4]
- prophylaktische Applikation von 5-HT₃-Antagonisten, die über Inhibition des sog. Bezold-Jarisch-Reflexes wirken [5]

**Nicht pharmakologische
Therapieverfahren****Autotransfusion durch Lagerung**

Hierunter können verschiedene Techniken des Lagerungswechsels zusammengefasst werden, die den venösen Rückstrom und damit die diastolische Herzfüllung verbessern sollen. Dies kann eine Abschwächung bzw. Korrektur einer (halb-)sitzenden Lagerung, ein isoliertes Anheben der Beine („passiv leg raising“) bis hin zu einer klassischen „Schocklagerung“ („Kopf tief und Beine hoch“) oder Trendelenburg-Lagerung bedeuten. Letztendlich ist aber nur letzteres Manöver wissenschaftlich untersucht.

Eine systematische Übersichtsarbeit von 2012 fasst die Ergebnisse aus 22 Originalarbeiten zusammen [6]. Demnach sind die identifizierten Studien fast durchweg von geringer Qualität. Entgegen der weitverbreiteten Meinung (die übrigens auch in einschlägigen Lehrbüchern vertreten wird) konnten die Autoren keinen überzeugenden Hinweis für einen günstigen therapeutischen Effekt auf eine bestehende arterielle Hypotonie finden. Die

Autotransfusion eignet sich lediglich zur Vorhersage der Volumenreagibilität.

Merke

Dies legt den Schluss nahe, dass nur Patienten mit einer klinisch manifesten Hypovolämie von solchen Lagerungsmanövern profitieren.

Patienten, die dagegen mit einem weitgehend ausgeglichenen Flüssigkeits- und Volumenstatus in die Narkose gehen, sprechen kaum auf Lagerungsmanöver zur Verbesserung des venösen Rückstroms an. Bei Patienten, deren Hypotonie auf dem Boden einer akuten Herzinsuffizienz auftritt, ist eine Erhöhung der Vorlast ohnehin kontraproduktiv.

**Physikalische Kompression venöser
Kapazitätsgefäße**

Unter diese Rubrik fallen in erster Linie Techniken zur Kompression der Weichteile der unteren Extremitäten, die letztlich den venösen Rückstrom zum Herzen verbessern und damit einen ähnlichen Effekt bewirken sollen, wie die zuvor diskutierten Lagerungsmaßnahmen. Leider liegen für den Einsatz dieser Technik im perioperativen Setting keine belastbaren Studienergebnisse vor.

Flüssigkeits- und Volumengabe**Geringer Effekt**

Nicht selten wird als Reaktion auf einen fallenden Blutdruck die Laufgeschwindigkeit der Infusionslösung erhöht und die Infusion „voll aufgedreht“. Dass dies aber keinen nennenswerten Einfluss auf den arteriellen Druck haben kann, muss nach kurzem Nachdenken über die damit erreichbaren Effekte schnell einleuchten. Selbst wenn es gelänge, binnen 5 min eine Menge von 500 ml einer kristalloiden Infusionslösung zu verabreichen, betrüge der mittelfristige Volumeneffekt davon nur etwa ein Fünftel, also ca. 100 ml. Dies ist gegenüber dem durch passives Anheben der Beine zu erzielenden Volumeneffekt von ca. 500 ml innerhalb weniger Sekunden geradezu vernachlässigbar wenig. Steht nun aber schon bei den oben diskutierten Lagerungsmanövern der wissenschaftliche Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit aus, so kann von einer Maßnahme, die das zentrale Blutvolumen noch deutlich weniger erhöht, in dieser Hinsicht kein ausreichender und v. a. nachhaltiger Effekt erwartet werden.

Negative Begleiteffekte

Hinzu kommt die zunehmende Evidenz für unerwünschte negative Begleiteffekte einer überschießenden intraoperativen Flüssigkeitstherapie auf das postoperative Outcome [7]. Erinnerung sei an dieser Stelle auch auf die ungünstigen Effekte einer Flüssigkeitsüberladung im Rahmen von Spinalanästhesien (Flüssigkeitsgabe als Risikofaktor für den postoperativen Harnverhalt).

Präventiv bei Spinalanästhesie

Lediglich als präventive Maßnahme zur Verhütung eines Blutdruckabfalls im Rahmen von Spinalanästhesie hat ein „preloading“ oder besser „coloadung“ noch einen gewissen Stellenwert – dann aber korrekt und konsequent durchgeführt: Dies bedeutet eine Druckinfusion von Flüssigkeit unmittelbar vor und während der Anlage der Spinalanästhesie über 2 großlumige Venenzugänge. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie über die intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen können hierbei auch kolloidale Volumenersatzmittel verwendet werden, wobei aufgrund fehlender Sicherheitsdaten Patienten vor Sectio-Entbindung ausgenommen sind [8].

Bei intraoperativem Blutverlust

Ganz anders sieht die Situation natürlich aus, wenn eine arterielle Hypotonie bei laufender Operation durch einen Blutverlust bedingt ist. Dann ist die adäquate Substitution des verloren gegangenen Volumens selbstverständlich die primär sinnvolle, weil kausale Therapie.

Merke

Um einer Flüssigkeitsüberladung vorzubeugen, haben hier auch kolloidale Lösungen gleichberechtigt neben kristalloiden Infusionslösungen einen festen Platz.

Die Auswahl zwischen HES, Gelatine oder Albumin erfolgt dabei primär nach logistischen, ökonomischen und transfusionsmedizinischen Gründen. Prinzipiell werden ausschließlich balancierte Lösungen verwendet [8].

Pharmakologische Therapie

Pathophysiologie

Der überwiegende Anteil aller anästhesiebedingten intraoperativen arteriellen Hypotonien wird pharmakologisch mit Katecholaminen behandelt. Dies ist insofern auch sinnvoll und rational, da es sich pathophysiologisch i. d. R. um eine Kombination aus einer venösen und arteriellen Vasodilatation bei gleichzeitig reduziertem Herzzeitvolumen (HZV) handelt. Bei allen bekannten Limitationen, die bei der Übertragung von Formeln aus der Physik des Stroms auf das menschliche Herz-Kreislauf-System auftreten, so kann zumindest orientierend das Ohm'sche Gesetz diesen Kombinationseffekt aus Widerstandssenkung und gleichzeitiger Verringerung des Blutflusses verdeutlichen:

FORMEL

$$U = R \times I$$

arterieller Blutdruck = Widerstand des Gefäßsystems \times Herzzeitvolumen

Schon während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie oder beim Anlegen eines zentralen neuroaxialen Blocks sinkt der Sympathikotonus und damit der Widerstand (R). Werden negativ inotrope Substanzen (z. B. Propofol) verwendet, sinkt gleichzeitig das HZV (I). Je höher der Sympathikotonus (zu quantifizieren z. B. mit der Herzfrequenzvariabilität) zu Beginn der Anästhesie ist, desto ausgeprägter ist i. d. R. auch der Blutdruckabfall. Besonders stark ist der Abfall des HZV bei negativ inotropen Hypnotika (z. B. Propofol, Barbiturate). Aber auch eine ausgeprägte Verminderung des mittleren Systemdrucks (z. B. durch venöses Pooling) bei gleichzeitiger Überdruckbeatmung mit konsekutivem Anstieg des Drucks im rechten Vorhof und dadurch bedingter Verminderung des venösen Rückstroms kann eine ausgeprägte Hypotonie zur Folge haben.

Katecholamine eignen sich unter den genannten Überlegungen zur Stabilisierung des arteriellen Blutdrucks. Durch eine positiv inotrope Wirkung der Substanzen wird das HZV gesteigert und eine Stimulation peripherer α -Rezeptoren normalisiert den Gefäßwiderstand. Entsprechende Effekte auf die venösen Kapazitätseffekte bewirken einen verbesserten venösen Rückstrom, sodass auch über diesen Mechanismus das HZV erhalten werden kann.

Somit ist zumindest aus theoretischen Überlegungen heraus ein balanzierter Effekt auf periphere Vasorezeptoren wie auch kardiale Adrenorezeptoren wünschenswert. Eine reine periphere Vasokonstriktion birgt unter Umständen die Gefahr, dass das HZV sogar noch weiter abfällt, da das Herz gegen einen erhöhten Gefäßwiderstand anpumpen muss und die Gefahr einer Reflexbradykardie besteht. Umgekehrt kann eine reine Stimulation von Betarezeptoren zwar das HZV über eine Zunahme der Inotropie und eine Tachykardie steigern. Der Effekt kann aber durch eine β -Rezeptor-vermittelte, gesteigerte periphere Vasodilatation konterkariert werden, sodass die Gefahr einer kardialen Dekompensation bei nur unzureichender Erhöhung des arteriellen (kardialen) Perfusionsdrucks besteht.

Merke

Präparate aus der Obergruppe der Sympathomimetika entfalten ihre antihypotensiven Effekte durch Erhöhung des Gefäßwiderstands, Verbesserung des venösen Rückstroms durch Tonisierung des Venensystems und durch Steigerung der Inotropie.

Im Folgenden wird nun auf die in Deutschland gebräuchlichen Präparate zur Therapie der Hypotonie einzeln eingegangen (Übersicht in ► **Tab. 1**).

► **Tab. 1** Übersicht der in Deutschland gebräuchlichen Präparate zur Therapie der Hypotonie. Modifiziert nach [41].

Substanz	Wirkstoffklasse	Rezeptoraffinität						Kontraktilität	Herzfrequenz	Herzzeitvolumen	systemischer Gefäßwiderstand	Blutdruck
		α ₁	α ₂	β ₁	β ₂	VP1	VP2					
Cafedrin : Theodrenalin	Antihypotonikum	+	+	++	++	0	0	+	0	+	+	++
Ephedrin	Sympathomimetikum	+	+	+	+	0	0	+	+	+	(+)	+
Phenylephrin	Sympathomimetikum	+++	+++	0	0	0	0	0	-	-	+++	+++
Noradrenalin	Neurotransmitter/Hormon	+++	+++	+	+	0	0	+	(-)/(+)	+	+++	+++
Vasopressin	Hormon	0	0	0	0	+	+	0	-	-	++	++

20:1 Gemisch aus Cafedrin : Theodrenalin (Akrinor®)

Insgesamt ist die Datenlage zur Pharmakodynamik und -kinetik zu dem unter dem Markennamen Akrinor vermarkteten 20:1 Gemisch aus Cafedrin (C) und Theodrenalin (T) derzeit unzureichend. Dies gilt aber in ganz ähnlichem Maße für alle „alten“ Substanzen, die in der Anästhesie verwendet werden; also auch für Ephedrin, Phenylephrin und Noradrenalin – zumindest soweit es die Therapie einer gewöhnlichen, anästhesieinduzierten arteriellen Hypotonie betrifft.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von T wurde bislang aufgrund mangelnder Stabilität und der geringen, verabreichten Dosen nicht weiter charakterisiert. Der initiale Plasmaspiegel von C beträgt nach i. v. Gabe von 200 mg etwa 6 µg/ml. Die Substanz hat eine Halbwertszeit von etwa 60 min und wird hauptsächlich zu Norephedrin verstoffwechselt, wobei die pharmakologische Wirkung und Relevanz dieses Metaboliten weitgehend unklar ist [9]. 90% des entstehenden Norephedrins werden innerhalb von 24 h unverändert über die Nieren ausgeschieden [10].

Wirkungen auf α- und β-adrenerge Rezeptoren

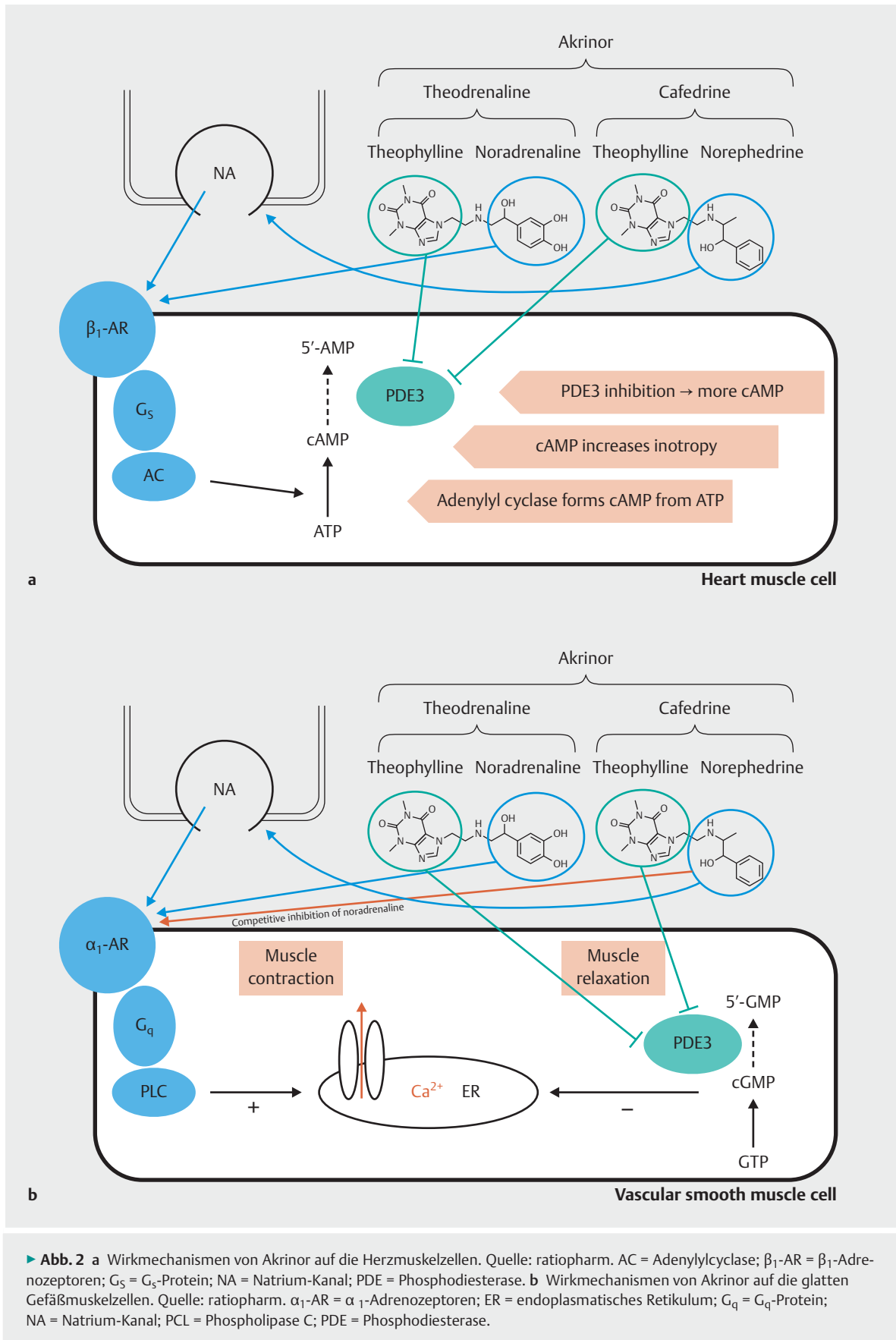
Die kardiale Wirkung von C/T im Sinne eines positiv inotropen Effekts wird durch β-Adrenozeptoren vermittelt. Dieser Effekt wird durch Betablocker aufgehoben [11]. In Narkose ist die Wirksamkeit von C/T bei Patienten mit Betablockertherapie ebenfalls etwas reduziert und der Wirkeintritt verzögert [12]. Der Widerstand der Blutgefäße wird hingegen weitgehend von α-Rezeptoren gesteuert. Die Wirkung auf α-Rezeptoren ist komplex und noch nicht vollständig aufgeklärt [13–15]. So variiert der Effekt abhängig von den untersuchten Gefäßbereichen:

- Bei porzinen Koronararterien induziert C/T nur dann eine Vasokonstriktion, wenn gleichzeitig β-Adrenozeptoren blockiert sind.
- Die dann einsetzende Vasokonstriktion kann wiederum durch den α1-Adrenozeptor-Blocker Prazosin gehemmt werden [15].

T als Monosubstanz zeigt bei gesunden Versuchspersonen eine α-adrenerg-vermittelte periphere Vasokonstriktion [16], die aber wiederum durch die gefäßerweiternde Komponente von C kompensiert wird [16]. Norephedrin, der Hauptmetabolit von C, könnte zudem zusätzlich als kompetitiver Antagonist am α1-Adrenozeptor wirken. Dieser Effekt ist bislang aber nur im Tierexperiment bei Ratten gezeigt worden [17]. Eine direkte Übertragung dieser Befunde darf daher nur mit Vorsicht erfolgen.

Eine weitere wahrscheinliche Wirkkomponente von C/T könnte über die Hemmung der Phosphodiesterase (PDE) erfolgen, da beide Bestandteile den nicht selektiven PDE-Inhibitor Theophyllin enthalten [16]. PDE baut die intrazellulären Botenstoffe cAMP und cGMP ab, die Inotropie (cAMP) und Gefäßmuskelentspannung (cGMP) vermitteln [18]. Da in C/T das Cafedrin mengenmäßig der bedeutsamere Bestandteil ist (20:1-Gemisch), resultiert die PDE-hemmende Wirkung primär durch C. Unklar ist bislang aber die Relevanz der PDE-Hemmung in Anwesenheit der anderen adrenerg wirkenden Substanzen wie Noradrenalin (entsteht aus T), C und dessen Metabolit Norephedrin. Eine PDE₃-Hemmung allein kann allerdings die Inotropie unabhängig von anderen Katecholaminen steigern [19,20]. Andererseits reduziert PDE-Inhibition eine α1-Adrenozeptor-vermittelte Vasokonstriktion, wie Versuche an isolierten Gefäßpräparaten der A. mammaria interna gezeigt haben [21]. Derzeit ist es allerdings unklar, welche Relevanz die PDE-Hemmung für die gesamten hämodynamischen Wirkungen einer C/T-Präparation hat.

Mögliche Wirkmechanismen von C/T auf die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen sind in ► **Abb. 2 a** und **b** zusammengefasst.



Merke

Zusammen betrachtet scheint C/T über Stimulation von β -Adrenozeptoren überwiegend positiv inotrop am Herzen zu wirken, wobei dieser Effekt durch die gleichzeitige Inhibition der Phosphodiesterase verstärkt wird. Direkte, vasokonstringierende Effekte auf die periphere Gefäßmuskulatur werden durch die genannten direkten und indirekten betamimentischen Wirkungen moduliert.

Es liegen einige Studien zu den hämodynamischen Effekten von C/T in unterschiedlichen klinischen Situationen vor. Bei gesunden Versuchspersonen führt die Verabreichung von C/T zu einer Zunahme der kardialen Vorlast, des Schlagvolumens und dementsprechend des HZV bei weitgehend unverändertem peripheren Gefäßwiderstand [13, 22–24].

In einer weiteren Untersuchung wurden 297 Patienten in Allgemein- bzw. Regionalanästhesie mit C/T (53 ± 30 mg/ $2,65 \pm 1,5$ mg C/T) behandelt, sobald der Blutdruck 80% des Ausgangswerts unterschritt [25].

- Der mittlere arterielle Druck (MAP) stieg innerhalb von 5 min um 11 ± 14 mmHg an,
- nach 9 ± 4 min erreichte er sein Maximum.
- Nach 10 min betrug der MAP-Anstieg 14 ± 16 mmHg und unterschied sich damit signifikant vom Anfangswert ($p < 0,001$).

Die Untersuchung ermittelte für einen 10%igen Anstieg des MAP innerhalb von 5 min eine ED_{50} von $1,49/0,075$ mg/kg C/T. Dies entspricht bei einem 70 kg schweren Patienten etwa einer halben Ampulle der unverdünnten Wirksubstanz (entsprechend 100 mg/ 5 mg C/T). Die ED_{50} für einen entsprechenden Blutdruckanstieg nach 10 min betrug $0,53/0,027$ mg/kg (ca. $37/1,9$ mg für einen 70 kg schweren-Patienten). Als Prädiktoren für eine Wirkungsabschwächung wurden in dieser Studie neben einem hohen Ausgangsblutdruck das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, eine Betablockertherapie sowie männliches Geschlecht identifiziert.

Eine noch aktuellere Studie, in der Patienten bereits mit einem MAP-Abfall von 5% vom Ausgangswert eingeschlossen werden konnten, bestätigte die o.g. Effekte. Hier führte die Applikation von $1,25 \pm 1$ mg/ 64 ± 50 μ g C/T pro kg KG bereits nach 5 min zu einem MAP-Anstieg von 11 ± 16 mmHg [12]. Der max. Effekt wurde nach $17,4 \pm 9$ min erreicht. Auch hier reagierten Frauen und herzgesunde Patienten schneller und intensiver bzw. benötigten geringere C/T-Dosen.

In einer Untersuchung an Patienten, die eine Epiduralanästhesie erhalten hatten, wurde der MAP nach Applikation von 100 mg/ 5 mg C/T um 43% ($p < 0,001$) gesteigert [26]. In einer retrospektiven Studie wurden Frauen, die nach Anlage einer Spinalanästhesie für eine Sectio caesa-

rea einen Blutdruckabfall erlitten und daraufhin mit C/T behandelt wurden (68% von insgesamt 173 Frauen), mit Patientinnen ohne Blutdruckabfall (32%) verglichen [27]. Die Gabe von durchschnittlich 43 ± 11 mg/ $2,2 \pm 0,6$ mg C/T steigerte den MAP bereits 1 min nach Applikation im Mittel um 8,6 mmHg und den systolischen Blutdruck um 21 mmHg. Im Vergleich mit den nicht therapierten, normotonen Müttern wurden keine ungünstigen Auswirkungen auf den Nabelschnur-pH bzw. den kindlichen APGAR-Score beobachtet.

Da C/T derzeit nur in Deutschland zugelassen ist, existieren aktuell keine Vergleichsstudien mit den im Folgenden vorgestellten Substanzen Ephedrin und Phenylephrin, die im angelsächsischen Raum sehr populär sind.

Ephedrin

Ephedrin ist in vielen Ländern das Standardmedikament, wenn im Rahmen von Allgemein- oder Regionalanästhesien ein Blutdruckabfall auftritt.

Pharmakokinetik

Die Plasmahalbwertszeit der Substanz beträgt einige Stunden. Die Wirkdauer wird nach i.v. Applikation mit ca. 1 h angegeben, wobei die klinisch zu beobachtende Wirkdauer kürzer ist. Da Ephedrin überwiegend unverändert renal ausgeschieden wird, ist die terminale Halbwertszeit stark von der Rückresorption der relativ lipophilen Substanz aus dem Primärharn abhängig.

- Wird der Urin angesäuert (pH 5), liegt Ephedrin protoniert vor und wird in dieser Form nicht rückresorbiert. Die Halbwertszeit der Substanz reduziert sich damit auf etwa 3 h.
- Bei weitgehend neutralem Urin (pH 6,3) verdoppelt sich durch Rückresorption die Halbwertszeit [28, 29].

Wirkweise

Ältere Untersuchungen konnten einen direkten Effekt von Ephedrin auf die Adrenorezeptoren noch nicht ausschließen. Aktuellere Untersuchungen hingegen zeigen eindeutig, dass alle hämodynamischen Effekte der Substanz auf eine Freisetzung endogener Katecholamine zurückzuführen sind (v.a. Noradrenalin). Der Grund für diese anfängliche Fehlinterpretation war möglicherweise, dass in alten Untersuchungen das Gemisch aus der Ephedra-Pflanze benutzt wurde. Dieses beinhaltet die 4 Stereoisomere der Substanz, während das arzneilich verwendete Ephedrin reines L-Ephedrin enthält [30].

Besonderheiten

Aus seiner Eigenschaft als rein indirektes Sympathomimetikum resultiert zwangsläufig eine gewisse Abhängigkeit von

- der vorausgegangenen Medikation des Patienten (z. B. Clonidin-Einnahme),
- den perioperativen Begleitumständen (z. B. Art der Anästhesieführung) sowie

- dem Ausmaß der aktuellen Sympathikusaktivierung [30].

Letztere Hypothese wird unterstützt durch eine Studie, in der gesunde Patienten erst im wachen Zustand und anschließend in Allgemeinanästhesie (Propofol- vs. Sevofluraninduktion und -aufrechterhaltung) mit fixen Ephedrin-Boli von 0,1 mg/kg behandelt wurden. Im Wachzustand war bei allen Patienten im Wesentlichen nur ein Herzfrequenzanstieg ohne eine nennenswerte Beeinflussung des MAP zu verzeichnen. Im anästhesierten Zustand dagegen blieb die Herzfrequenz in beiden Gruppen unverändert, während der MAP in der Propofolgruppe deutlich stärker anstieg [31].

Eine weitere Besonderheit, die ebenfalls mit seiner Wirkung als indirektes Sympathomimetikum zusammenhängt, ist der vergleichsweise langsame Wirkungseintritt und das Problem einer sich schnell entwickelnden Tachyphylaxie bei kontinuierlicher Applikation [30].

Einsatz bei Sectio in Spinalanästhesie

In den vergangenen Jahren kam die Substanz etwas in die Kritik, da verschiedene Untersuchungen zum Einsatz der Substanz bei Sectio caesarea in Spinalanästhesie einen ungünstigen Einfluss auf den Nabelschnur-pH des Neugeborenen im Vergleich zu einer Behandlung mit Phenylephrin nachgewiesen hatten. Diese Literaturbefunde wurden in Metaanalysen zusammengefasst [32,33]. Nach diesen Ergebnissen schneiden Neugeborene, deren Mütter mit Ephedrin behandelt wurden, bei einer Applikation nach Auftreten der Hypotonie schlechter ab (höheres Risiko für einen pH-Wert < 7,2; durchschnittlich geringerer Nabelschnurblut-pH).

Bei der Bewertung dieser Daten muss aber angemerkt werden, dass fast alle Studien elektive Kaiserschnittbindungen untersucht hatten, bei denen es nur sehr selten zu klinisch relevanten kindlichen Azidosen kommt. Zudem ist das Zusammenfassen von pH-Werten (logarithmierte Konzentrationen der Säurelast) in Form von Metaanalysen nicht ganz frei von Problemen. Eine aktuelle Studie bei unter Notfallbedingungen per Sectio entbundenen Frauen ergab denn auch keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Phenylephrin und Ephedrin [34]. Gemeinsam ist aber allen Untersuchungen, dass die mit Ephedrin behandelten Patienten deutlich mehr Tachykardien aufwiesen, während unter Phenylephrin häufig (ca. 40%) Bradykardien auftreten.

Merke

Ephedrin ist als indirektes Sympathomimetikum im Wirkeintritt etwas langsamer und abhängig vom Ausgangssympathikotonus. Bei Sectio caesarea wird es aufgrund der Induktion fetaler Azidosen zunehmend von anderen Präparaten verdrängt.

Phenylephrin

Pharmakokinetik

In Deutschland steht seit Kurzem auch Phenylephrin zur Behandlung arterieller Hypotonien während neuroaxialer Blockaden sowie Allgemeinanästhesien zur Verfügung. Die Substanz wird als Bolus (50–100 µg) oder als kontinuierliche Infusion verabreicht. Die Halbwertszeit beträgt etwa 5 min. Phenylephrin wird deaminiert und nach Konjugation mit Sulfat oder Glukuronsäure renal eliminiert [35].

Wirkweise

Phenylephrin ist ein starker Vasokonstriktor, der seine Wirkung fast ausschließlich durch Stimulation von α_1 -Adrenozeptoren entfaltet. Die arterielle Vasokonstriktion wird von einer venösen Vasokonstriktion begleitet, die den gewünschten Blutdruckanstieg über mehrere Minuten bewirkt. Gleichzeitig kommt es aber oft zu einer Reflexbradykardie und aufgrund der starken arteriellen Vasokonstriktion nimmt der Gefäßwiderstand (Nachlast) zu. Dies führt in der Summe beider Mechanismen zu einer u. U. deutlichen Abnahme des HZV [30].

Merke

Während dieser HZV-Abfall bei ansonsten gesunden Patienten wahrscheinlich folgenlos bleibt, sollte bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz die Applikation zurückhaltend erfolgen.

Phenylephrin vs. Ephedrin

Wie bereits im Kapitel zu Ephedrin erwähnt, könnte Phenylephrin Ephedrin bei der Kreislaufstabilisierung von Sectio-Patientinnen hinsichtlich einer geringeren Azidoseentwicklung bei Neugeborenen überlegen sein. Es gilt jedoch zu bedenken, dass zur Phenylephrin-Bolusgabe häufig flankierend Atropin- und/oder Ephedrin verabreicht werden müssen. In manchen Studien, die ein optimiertes hämodynamisches Management von Sectio-Patientinnen berichteten, waren deshalb gleich 2 Anästhesisten erforderlich [36]. Insofern muss jede Umstellung der klinischen Praxis auch hinsichtlich der Machbarkeit und Praxistauglichkeit evaluiert werden.

Noradrenalin

Pharmakokinetik

Noradrenalin ist ein natürlich vorkommendes Katecholamin und wird hauptsächlich via kontinuierlicher Infusion über Spritzenpumpen verabreicht. Denn die Wirkdauer einer Bolusgabe liegt lediglich im Minutenbereich, was klinisch mit der Plasmahalbwertszeit von 1–2 min gut übereinstimmt. Der Abbau geschieht durch die Monoaminoxidase (MAO) sowie die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) [37].

Vorsicht: Off-Label-Use

In einem aktuellen Editorial zu dieser Substanz (im Vergleich zu dem im angelsächsischen Sprachraum wesentlich populärerem Phenylephrin) werden als potenzielle Vorteile von Noradrenalin

- die bessere Aufrechterhaltung des HZV und der intestinalen Perfusion (Splanchnikusgebiet) sowie
- das etwas geringere Risiko für die Entwicklung einer Reflexbradykardie genannt [30].

Merke

Hier soll aber auch darauf hingewiesen werden, dass nicht alle Noradrenalin-Präparate für die Therapie bzw. Prophylaxe des perioperativen Blutdruckabfalls zugelassen sind. Somit kann es sich beim Einsatz im OP um einen Off-Label-Use handeln.

Patienten, die einer (dauerhaften) Katecholamintherapie bedürfen, sind meist kritisch krank und weisen daher ein von Haus aus höheres Risiko für diverse Komplikationen auf. Daher ist dringend anzuraten, den Einsatz dieser Substanz über klinikinterne SOPs zu systematisieren, um dem Risiko einer juristischen Beweislastumkehr im Schadensfall entgegenzuwirken. Hintergrund ist, dass die Rechtsprechung einen Off-Label-Einsatz von Medikamenten grundsätzlich als nicht dem ärztlichen Standard entsprechend beurteilt.

Vasopressin

Arginin-Vasopressin wirkt über die Stimulation von V1-Rezeptoren als sehr starker Vasokonstriktor und bewirkt ferner über V2-Rezeptoren der Niere eine verstärkte Wasserrückresorption im Sammelrohr. Hauptsächlich wird die Substanz bei kardiopulmonalen Reanimationen [38] und in der Kardioanästhesie sowie der Intensivmedizin bei einer therapierefraktären Vasoplegie eingesetzt [39]. Kasuistisch beschrieben ist allerdings auch der perioperative Einsatz bei ansonsten Katecholamin-refraktären Patienten, z.B. im Rahmen einer Vormedikation mit ACE-Hemmern bzw. direkten AT2-Antagonisten [40].

Schlussfolgerungen

Bei der Therapie der akuten arteriellen Hypotonie scheinen Praktikabilität, Steuerbarkeit und Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen bedeutsamer als die unterschiedlichen Kreislauffeffekte und Teilaspekte wie Inotropiesteigerung etc. Hier sind weniger pharmakologisch orientierte Doppelblindstudien gefragt, als vielmehr offenen angelegte Therapiestudien, die den Fokus auf die Effizienz der Therapie richten.

KERNAUSSAGEN

- Eine akute arterielle Hypotonie hat negative Effekte auf das Patientenoutcome und muss sofort und effizient therapiert werden.
- Die Hypotonie muss kausal therapiert werden. Volumenmangelzustände werden gemäß der deutschen S3-Leitlinie ausgeglichen.
- Die primäre Behandlung einer anästhesieinduzierten Hypotonie durch Flüssigkeitsgabe oder Autotransfusion ist meist wirkungslos und speziellen klinischen Indikationen vorbehalten.
- Präparate aus der Gruppe der Sympathikomimetika entfalten ihre antihypotensiven Effekte durch Erhöhung des Gefäßwiderstands, Verbesserung des venösen Rückstroms durch Tonisierung des Venensystems und durch Steigerung der Inotropie.
- Bei der Auswahl der antihypotonen Medikamente müssen die unterschiedlichen Effekte der Präparate auf die o. g. Stellgrößen zur Regelung des arteriellen Blutdrucks beachtet werden.
- Akrinor ist ein 20 : 1 Gemisch auf Cafedrin und Theodreanlin. Letztere Substanz erhöht v. a. die Nachlast, Cafedrin steigert durch Verbesserung der Inotropie das HZV.
- Ephedrin ist ein indirektes Sympathomimetikum und daher im Wirkeintritt etwas langsamer und abhängig vom Ausgangssympathikotonus. Bei Sectio wird es aufgrund der Induktion fetaler Azidosen zunehmend von anderen Präparaten verdrängt.
- Phenylephrin ist ein reiner Vasopressor ohne gleichzeitig inotropiesteigernden Effekt. Der Blutdruckanstieg wird mit einer Abnahme des HZV erkauft. Dennoch erscheint die neonatale Stoffwechsellage beim Sectio-Einsatz in Spinalanästhesie im Vergleich zu Ephedrin günstiger.
- Bei Noradrenalin steht die α -agonistische Wirkung auf die periphere Gefäßmuskulatur und damit der induzierten Anstieg der Nachlast im Vordergrund. Nicht alle Präparate sind für die Therapie der intraoperativen Hypotonie zugelassen.

Literatur

- [1] Redel A, Schwemmer U. Perioperative Modifikation der Dauermedikation bei kardiovaskulären, pulmonalen und metabolischen Erkrankungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 48: 144–154
- [2] Reich DL, Hossain S, Krol M et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 622–628
- [3] Arzola C, Wieczorek PM. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011; 107: 308–318

- [4] Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VL et al. A. Small-dose hyperbaric versus plain bupivacaine during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1998; 86: 989–993
- [5] Gao L, Zheng G, Han J et al. Effects of prophylactic ondansetron on spinal anesthesia-induced hypotension: a meta-analysis. *Int J Obstet Anesth* 2015; 24: 335–343
- [6] Ballesteros Pëna S, Rodríguez Larrad A. Does the Trendelenburg position affect hemodynamics? a systematic review. *Emergencias* 2012; 24: 143–150
- [7] Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth* 2012; 109: 69–79
- [8] Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. AWMF-Register-Nr. 001/020 (Stand 06.08.2014). Im Internet: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020k_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsene_2014-09.pdf; Stand: 29.08.2016
- [9] Koch T, Knoth H. Akrinor-Injektionslösung: Ein klinisch relevantes Präparat bleibt verkehrsfähig! *Anästh Intensivmed* 2006; 47: 356–361
- [10] Sinsheimer JE, Dring LG, Williams RT. Species differences in the metabolism of norephedrine in man, rabbit and rat. *Biochem J* 1973; 136: 763–771
- [11] 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 Kardiol* 1975; 64: 419–430
- [12] Heller AR, Heger J, Gama de Abreu M, Muller MP. Cafedrine/theodrenaline in anaesthesia: influencing factors in restoring arterial blood pressure. *Anaesthesist* 2015; 64: 190–196
- [13] 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
- [14] Sakai K, Yasuda K, Taira N, Hashimoto K. Alpha-adrenergic blocking action of norephedrinetheophylline (NET) observed in the renal vascular response. *Jpn J Pharmacol* 1969; 19: 194–198
- [15] Usichenko TI, Foellner S, Gruending M et al. Akrinor-induced relaxation of pig coronary artery in vitro is transformed into alpha1-adrenoreceptor-mediated contraction by pretreatment with propranolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 450–455
- [16] 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
- [17] Minneman KP, Fox AW, Abel PW. Occupancy of alpha 1-adrenergic receptors and contraction of rat vas deferens. *Mol Pharmacol* 1983; 23: 359–368
- [18] Maurice DH, Ke H, Ahmad F et al. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 290–314
- [19] Christ T, Engel A, Ravens U, Kaumann AJ. Cilostamide potentiates more the positive inotropic effects of (-)-adrenaline through beta(2)-adrenoceptors than the effects of (-)-noradrenaline through beta (1)-adrenoceptors in human atrial myocardium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006; 374: 249–253
- [20] Molenaar P, Christ T, Hussain RI et al. PDE3, but not PDE4, reduces beta(1)- and beta(2)-adrenoceptor-mediated inotropic and lusitropic effects in failing ventricle from metoprolol-treated patients. *Br J Pharmacol* 2013; 169: 528–538
- [21] He GW, Yang CQ. Inhibition of vasoconstriction by phosphodiesterase III inhibitor milrinone in human conduit arteries used as coronary bypass grafts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 208–214
- [22] Müller H, Brahler A, Borner U et al. Hämodynamische Veränderungen nach der Bolusgabe verschiedener Vasopressiva zur Blutdruckstabilisierung bei Periduralanästhesie. *Reg Anaesth* 1985; 8: 43–49
- [23] Fischer FW, Weis KH. [Experimental circulatory tests and clinical experiences with 2 theophylline derivatives.] *Anaesthesist* 1965; 14: 147–153
- [24] Schieffer H, Heinz H, Sternitzke N, Bette L. [Effect of Akrinor on the cardiac and circulatory dynamics as well as on pulmonary circulation in patients with and without heart diseases]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1971; 77: 948–952
- [25] Heller AR, Radke J, Koch, T. Wirksamkeitsnachweis und Dosis-Wirkungsbeziehungen von Akrinor® bei Patienten unter Allgemein- und Regionalanästhesie. *Anästh Intensivmed* 2008; 49: 308–317
- [26] Seitz W, Fritz K, Lübke N, Kirchner E. Therapie hypotensiver Zustände bei rückenmarksnahen Leitungsanästhesien mit Ameziniummetilsulfat und Akrinor. *Intensivbehandlung* 1985; 10: 31–36
- [27] Clemens KE, Quednau I, Heller AR, Klaschik E. Impact of cafedrine/theodrenaline (Akrinor(R)) on therapy of maternal hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery: a retrospective study. *Minerva Ginecol* 2010; 62: 515–524
- [28] Wilkinson GR, Beckett AH. Absorption metabolism and excretion of the ephedrine in man. I. The influence of urinary pH and urine volume output. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 162: 139–147
- [29] Wilkinson GR, Beckett AH. Absorption, metabolism, and excretion of the ephedrine in man. II. Pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 1968; 57: 1933–1938
- [30] Mets B. Should norepinephrine, rather than phenylephrine, be considered the primary vasopressor in anesthetic practice? *Anesth Analg* 2016; 122: 1707–1714
- [31] Kanaya N, Satoh H, Seki S et al. Propofol anesthesia enhances the pressor response to intravenous ephedrine. *Anesth Analg* 2002; 94: 1207–1211
- [32] Lin FQ, Qiu MT, Ding XX et al. Ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean section: an updated meta-analysis. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18: 591–597
- [33] Veese M, Hofmann T, Roth R et al. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 810–816
- [34] Mohta M, Aggarwal M, Sethi AK et al. Randomized double-blind comparison of ephedrine and phenylephrine for management of post-spinal hypotension in potential fetal compromise. *Int J Obstet Anesth* 2016; 27: 32–40
- [35] Gumbhir K. An investigation of pharmacokinetics of phenylephrine and its metabolites in humans. *Pharmaceutical Science* 1993; 216: University of Missouri-Kansas City
- [36] McDonald S, Fernando R, Ashpole K, Columb M. Maternal cardiac output changes after crystalloid or colloid coload following spinal anesthesia for elective cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011; 113: 803–810
- [37] Zaimis E. Vasopressor drugs and catecholamines. *Anesthesiology* 1968; 29: 732–741
- [38] Wenzel V, Lindner KH. Vasopressin combined with epinephrine during cardiac resuscitation: a solution for the future? *Crit Care* 2006; 10: 125

- [39] Masetti P, Murphy SF, Kouchoukos NT. Vasopressin therapy for vasoplegic syndrome following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 2002; 17: 485–489
- [40] Oh YJ, Lee JH, Nam SB et al. Effects of chronic angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatments on neurohormonal levels and haemodynamics during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2006; 97: 792–798
- [41] Thiel N, Roewer N, Hrsg. *Anästhesiologische Pharmakotherapie – Von den Grundlagen der Pharmakotherapie zur Medikamentenpraxis*. 3. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2014

Über die Autoren



Prof. Dr. med. Leopold H. J. Eberhart, MA

stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie am Universitätsklinikum Marburg des UKGM.



Prof. Dr. med. Berthold Bein, MA, DEAA

Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie an der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg. Von 2009–2015 war er DGAI-Landesvorsitzender in Schleswig-Holstein. Seine Schwerpunkte sind: hämodynamisches Monitoring, Antibiotic Stewardship und Patient Blood Management.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Leopold H. J. Eberhart, MA

Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Marburg des UKGM
Baldingerstraße
35033 Marburg
eberhart@staff.uni-marburg.de

Interessenkonflikt

Leopold H. J. Eberhart hat innerhalb der letzten 3 Jahre Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit von folgenden Firmen erhalten: Baxter, Fresenius, Grünenthal, MSD, ratiopharm, Sintetica, the Medicines Company. Berthold Bein erhielt Vortragshonorare von Pulsion Medical Systems SE, Edwards Life Sciences und CNSystems.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-106074>
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2017; 52: 45–54 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0939-2661