

Therapiehinweise

Rehabilitation nach Schlaganfall



Co-careldopa zusätzlich zu einer Rehabilitationsbehandlung: die DARS-Studie

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Eine Behandlung mit Levodopa in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer ist nicht in der Lage, die Wirksamkeit einer Krankengymnastik und Beschäftigungstherapie bei Patienten nach Schlaganfall zu verbessern.

Für Erwerb und Beibehaltung motorischer Fähigkeiten spielen der motorische Kortex und die Basalganglien eine wichtige Rolle. Der wesentlichste Neurotransmitter in den Basalganglien und im Striatum ist Dopamin. Eine Reihe von kleineren Studien hatte gezeigt, dass durch die Gabe von Levodopa die motorischen Funktionen nach einem Schlaganfall positiv beeinflusst werden [1]. Ob dieses Therapiekonzept valide ist, sollte jetzt in einer größeren, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie untersucht werden.

Studiendesign

Bei der DARS (Dopamine augmented rehabilitation in stroke)-Studie handelte es sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie, in der Co-careldopa mit Placebo verglichen wurde (Tab. 1). Co-careldopa ist die Kombination von Levodopa mit dem peripheren Decarboxylasehemmer Carbidopa. Die medikamentöse Therapie erfolgte zusätzlich zu einer standardisierten Rehabilitation mit

Krankengymnastik und Beschäftigungstherapie. Die Studie wurde an 51 Rehabilitationszentren in Großbritannien durchgeführt. Rekrutiert wurden Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall oder eine intrazerebrale Blutung erlitten hatten. Das Einschlussfenster lag zwischen fünf und 42 Tagen nach dem Ereignis. Die Patienten erhielten über sechs Wochen entweder die medikamentöse Therapie oder Placebo. Die Erhaltungsdosis betrug 125 mg Co-careldopa und beinhaltete 100 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa. Die Einnahme erfolgte jeweils 45 bis 60 Minuten vor der Krankengymnastik. Der primäre Endpunkt war die Fähigkeit, ohne fremde Hilfe zu gehen, gemessen mit dem Rivermead Mobility Index Score von 7 Punkten oder mehr. Die Evaluierung erfolgte nach acht Wochen.

Ergebnisse

Zwischen Mai 2011 und März 2014 wurden 1574 Patienten identifiziert, die potenziell für die Studie infrage kamen. 593 Patienten wurden rando-

Tab. 1. Studiendesign der DARS-Studie

Erkrankung	Schlaganfall
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Co-careldopa zur Verbesserung der motorischen Funktionen nach Schlaganfall
Studientyp/Design	Randomisiert, multizentrisch, interventionell, Placebo-kontrolliert
Patienten	593
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Co-careldopa 125 mg oral, 45–60 min vor körperlicher oder Ergotherapie (n = 308) ■ Placebo (n = 285)
Primärer Endpunkt	Fähigkeit, 8 Wochen nach Randomisierung ohne fremde Hilfe zu gehen
Sponsor	Medical Research Council
Studienregister-Nr.	ISRCTN 99643613

misiert, 308 erhielten Co-careldopa und 285 Placebo. Die mittlere Zeit vom Schlaganfallereignis bis zum Einschluss in die Studie betrug 18 Tage. Die Patienten waren im Mittel 68 Jahre alt und 60 % waren Männer. Bei 15 % der Patienten lag eine zerebrale Blutung vor. Die Fähigkeit, ohne fremde Hilfe zu gehen, war zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe nicht unterschiedlich. Diesen Endpunkt erreichten 125 von 308 Patienten in der Verum-Gruppe (41 %) und 127 von 285 Patienten in der Placebo-Gruppe (45 %; Odds-Ratio 0,78; 95%-Konfidenzintervall 0,53–1,15). Die Sterblichkeit war mit 7 % versus 6 % nach 12 Monaten identisch. Es gab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Die häufigste

Nebenwirkung der Behandlung mit Levodopa war Erbrechen. Die Studie war auch für eine Vielzahl von sekundären Zielparametern negativ.



Kommentar

Die DARS-Studie ist die größte bisher durchgeführte Studie zu einer potenziellen Wirkung von Dopamin auf den Therapieerfolg einer Rehabilitationsbehandlung nach ischämischem Insult oder zerebraler Blutung. Grundlage der Studie waren einige kleinere Studien, die nahegelegt hatten, dass Dopamin den

Behandlungserfolg von Krankengymnastik und Beschäftigungstherapie verbessern kann. In diesen Studien wurden vorwiegend motorische Funktionen untersucht. Im vorliegenden Fall war der Endpunkt der Studie die Fähigkeit, ohne fremde Hilfe zu gehen.

Die Studie war leider für alle primären und sekundären Endpunkte negativ. Daher gibt es im Moment keine Rechtfertigung mehr, während der Rehabilitationsbehandlung eine medikamentöse Therapie mit Levodopa durchzuführen.

Quelle

Ford GA, et al. Safety and efficacy of co-careldopa as an add-on therapy to occupational and physical therapy in patients after stroke (DARS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2019;18:530–8.

Literatur

1. Berends HI, et al. The clinical use of drugs influencing neurotransmitters in the brain to promote motor recovery after stroke; a Cochrane systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;45:621–30.

Zerebrale Blutung



Deferoxamin zur Therapie zerebraler Blutungen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Deferoxamin, ein Eisenchelator, war in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie in der Therapie der zerebralen Blutung nicht wirksam.

Die Freisetzung von Eisen aus Hämoglobin-Abbauprodukten nach Hämolyse der Erythrozyten in intrazerebralen Blutungen führt zu Apoptose, oxidativem Stress, Entzündungsreaktionen und Autophagie. Es gibt präklinische Daten, dass der Eisenchelator Deferoxamin neuroprotektive Eigenschaften hat. Deshalb wurde jetzt eine Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Deferoxamin bei Patienten mit intrazerebraler Blutung durchgeführt. Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie, die in 40 Krankenhäusern in Kanada und den USA durchgeführt

wurde und vom NINDS gesponsert wurde. Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 80 Jahren mit primärer, spontaner, supratentorieller intrazerebraler Blutung. Diese wurden randomisiert und erhielten entweder Deferoxamin 32 mg/kg Körpergewicht pro Tag oder Placebo-(Kochsalzlösung-)Infusionen an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Der Studieneinschluss erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Blutung. Der primäre Endpunkt der Studie war ein gutes klinisches Ergebnis, das als ein modifizierter Rankin-Scale-Score (mRS) von 0 bis 2 am Tag 90 definiert war.

Tab. 1. Studiendesign [Selim et al. 2019]

Erkrankung	Zerebrale Blutungen
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Deferoxamin bei intrazerebraler Blutung
Studientyp/Design	Multizentrisch, randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, Phase III
Patienten	294
Intervention	■ Deferoxamin (n = 144) ■ Placebo (n = 147)
Primärer Endpunkt	Klinisches Ergebnis, modifizierter Rankin-Scale-Score (mRS) 0–2 an Tag 90
Sponsor	Firmenunabhängig
Studienregister-Nr.	NCT 02175225 (ClinicalTrials.gov)

Ergebnisse

Zwischen November 2014 und November 2017 wurden 294 Patienten randomisiert (Tab. 1). Die modifizierte Intention-to-treat-Gruppe bestand aus 144 Patienten, die der Deferoxamin-Gruppe zugeordnet wurden, und 147 Patienten, die Placebo erhielten. Die Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt und 60 % waren Männer. Die Schwere des Schlaganfalls gemessen mit der NIHSS betrug im Mittel 13 Punkte. Die meisten Blutungen waren im Marklager. Das mittlere