

# Pharmakologische Unterstützung der Neurorehabilitation nach Schlaganfall mit Levodopa

**Levodopa ist eine aus der Parkinson-Behandlung seit Jahrzehnten bekannte, weitverbreitete und gut verträgliche Substanz. Präklinische Arbeiten lassen vermuten, dass Levodopa einen günstigen Effekt auf die Aufmerksamkeit, den Antrieb und das motorische Lernen besitzt. In der Rehabilitation nach Schlaganfall wird Levodopa daher als vielversprechende Option angesehen, welche die Wirkung rehabilitativer Therapien wie beispielsweise Physio- oder Ergotherapie verstärkt. Das motorische Lernen würde im Sinne eines pharmakologischen rehabilitativen Enhancements unterstützt. Ob dieser Ansatz im klinischen Alltag wirksam und gleichzeitig sicher ist, wird im Rahmen der multizentrischen Studie ESTREL (Enhancement of Stroke Rehabilitation with Levodopa) untersucht, die vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) unterstützt wird.**

**Stefan T. Engelter<sup>1,2</sup>, Christopher Traenka<sup>1,2</sup>, Jeremia C. Held<sup>3</sup>, Philippe A. Lyrer<sup>2</sup>, Patrik Michel<sup>4</sup>, Rene Müri<sup>5</sup>, Garry A. Ford<sup>6</sup>, Sabine Schaedelin<sup>7</sup>, Lars G. Hemkens<sup>8</sup>, Andreas R Luft<sup>3,9</sup>**

In der Behandlung von Schlaganfallpatienten wurden in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt. Dies betrifft die Akuttherapie – insbesondere die konsequente Behandlung von Patienten auf zertifizierten Stroke-Units oder Stroke-Centers und den Einsatz von akut revascularisierenden Therapien, die intravenös und zunehmend auch endovaskulär (z.B. durch Thrombektomie) appliziert werden. Auch die Rezidivprävention wurde durch den gezielten Einsatz von Operationen, beziehungsweise das Stenting stenosierter, ischämieverursachender hirnersorgender Arterien, aber auch durch die medikamentösen Therapien mit direkten oralen Antikoagulantien bei Vorhofflimmern deutlich verbessert.

Solche Erfolge fehlen auf dem Gebiet der Neurorehabilitation nach einem Schlaganfall jedoch weitgehend. Da trotz der Verbesserungen der Akuttherapie zahlreiche Schlaganfallpatienten unter Beeinträchtigungen ihrer kognitiven wie auch motorischen Fähigkeiten leiden, kommt der Neurorehabilitation eine zunehmend größere Bedeutung zu.

So weisen mehr als zwei Drittel aller Schlaganfallpatienten motorische Defizite auf, und mehr als die Hälfte der Schlaganfallpatienten kann auch 6 Monate nach dem Schlaganfallereignis die gelähmte Hand nicht wirksam im Alltag einsetzen (1, 2). Nur gut ein Drittel der Schlaganfallpatienten kann innerhalb einer Woche selbstständig gehen (3). Selbst wenn sich diese Zahlen wahrscheinlich in allerjüngster Zeit etwas verringert haben sollten, so bleibt ein Schlaganfall weiterhin die häufigste Ursache für eine Behinderung im Erwachsenenalter in der westlichen Welt (4). Die Beeinträchtigung von Sprach- und Gedächtnisfunktionen, wie auch der Motorik und Mobilität prägen stark das subjektive Wohlbefinden und die Lebensqualität. Von Betroffenen wird interessanterweise die Verbesserung der motorischen Funktionen als erste Priorität in der Erholungsphase nach einem Schlaganfall angegeben (3).

## Hintergrund

Die Neurorehabilitation nach einem Schlaganfall, also die funktionelle, alltagsrelevante Erholung nach einer ischämischen Schädigung des Hirngewebes, beruht auf dem Konzept der Neuroplastizität (5). Das Gehirn des Erwachsenen, insbesondere auch des betagten Menschen, ist durchaus in der Lage, auf die Schädigung von Hirnarealen und das Absterben von Neuronen mit der Bildung neuer Synapsen und einer Reorganisation von neuronaler Netzwerke zu reagieren. Dieser Plastizitätsprozess entspricht einer Reorganisation des ge-

<sup>1</sup> Neurologie und Neurorehabilitation, Universitäre Altersmedizin FELIX PLATTER, Departement klinische Forschung, Universität Basel, Schweiz.

<sup>2</sup> Neurologie und Stroke Center Universitätsspital Basel, Departement klinische Forschung, Universität Basel, Schweiz.

<sup>3</sup> Vaskuläre Neurologie und Neurorehabilitation, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Schweiz.

<sup>4</sup> Stroke Center Lausanne, University Hospital Lausanne, Schweiz.

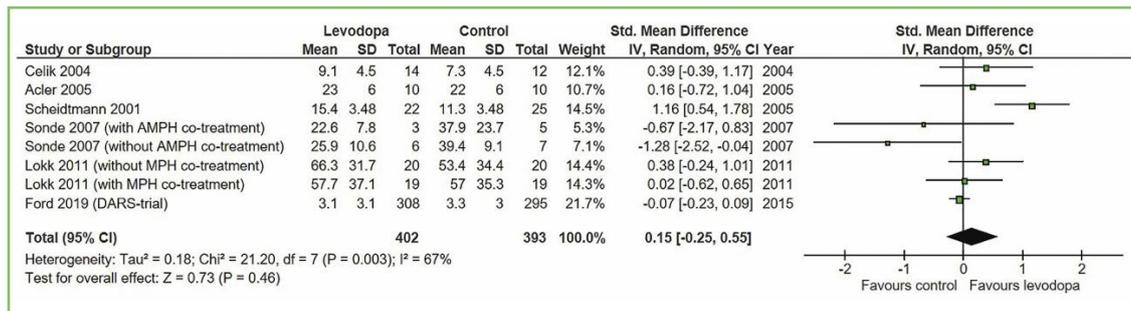
<sup>5</sup> Inselspital Bern, Kognitive und Restorative Neurologie, Universität Bern, Schweiz.

<sup>6</sup> Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, University of Oxford, Oxford (UK).

<sup>7</sup> Clinical Trial Unit, Departement klinische Forschung, Universitätsspital Basel und Universität Basel, Schweiz.

<sup>8</sup> Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Departement klinische Forschung, Universitätsspital Basel und Universität Basel, Schweiz.

<sup>9</sup> Cereneo, Center for Neurology and Rehabilitation, Vitznau, Schweiz.



**Abbildung 1:** Metaanalyse zur Bedeutung einer zusätzlichen Levodopa-Gabe im Hinblick auf die motorische Erholung. AMPH: Amphetamine; MPH: Methyphenidate.

schädigten neuronalen Netzwerkes. Elemente dieser neuronalen Plastizität sind eine verbesserte synaptische Effizienz, die Aktivierung und der Einsatz von latenten Nervenverbindungen, das Aussprossen neuer Synapsen sowie die Bildung von neuen Neuronen (6, 7). Einige dieser Prozesse sind pharmakologisch modulierbar (2). Präklinische, experimentelle Arbeiten zeigen, dass Dopamin eine wichtige Rolle bei der synaptischen Plastizität und beim motorischen Lernen spielt (8, 9). Beim Menschen führt Levodopa – bei gesunden Probanden eingesetzt – zu einem schnelleren, besseren und vor allem anhaltenderen Lernen von zuvor unbekanntem Wörtern (10). Auch komplexe motorische Aufgabenstellungen und Gleichgewichtsübungen wurden bei gesunden Probanden unter Einnahme von Levodopa besser und mit weniger Fehlern durchgeführt als unter Placebo (11). Bei Schlaganfallpatienten gibt es optimistisch stimmende Daten. Bereits im Jahr 2001 wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie eine bemerkenswerte Verbesserung der motorischen Erholung unter Gabe von Levodopa (im Vergleich zu Placebo) beobachtet, wenn dies zusätzlich zur Physiotherapie verordnet wurde (12). Die Verträglichkeit war gut. Allerdings nahmen nur 53 Patienten an dieser Studie teil, und der günstige Effekt von Levodopa konnte in späteren Studien nicht wiederholt werden (13, 14). Ebenfalls konnte bei einer kontrollierten Studie bei 20 Patienten mit Aphasie, welche auf einen Schlaganfall zurückzuführen war, bei der Einnahme von Levodopa zusammen mit logopädischer Therapie ein günstiger Effekt registriert werden (15). Aufgrund solch ermutigender Daten fand in Grossbritannien eine grosse plazebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie mit Levodopa in der Schlaganfallbehandlung statt, deren Ergebnisse im Juni 2019 publiziert worden sind. Leider resultierte in dieser «Dopamine Augmented Rehabilitation in Stroke»-Studie – DARS genannt – keine verbesserte Gehfähigkeit nach 8 Wochen, wenn Levodopa zusätzlich zur routinemässigen Physio- oder Ergotherapie appliziert wurde (16). Allerdings waren bereits nach 8 Wochen 10 Prozent der insgesamt 593 eingeschlossenen Patienten «lost to follow up». Viel schwerwiegender war jedoch, dass nur bei etwa 10 Prozent der Patienten die Umsetzung der Studie wie im Protokoll geplant gelang. Insbesondere die zeitliche Koppelung der Einnahme von Levodopa mit den Therapien erwies sich in 90 Prozent der Fälle als nicht wie geplant durchführbar (16).

**Bisherige Studien**

Eine von uns ad-hoc durchgeführte Metaanalyse der zugänglichen randomisiert kontrollierten Studien, in denen Levodopa im Vergleich zu einer Kontrolle eingesetzt wurde, um die motorische Erholung nach Schlaganfall zu verbessern, zeigte zwar (auch unter Berücksichtigung der erst im Juni 2019 publizierten DARS-Resultate) keinen statistisch signifikanten Effekt, aber dennoch Hinweise auf einen patientenrelevanten Nutzen durch eine Levodopa-unterstützte Rehabilitation (Abbildung 1).

Allerdings war die statistische und klinische Heterogenität zwischen den verschiedenen Studien beträchtlich. Dies betraf die Levodopamedikation inklusive Zeitpunkt und Dosis, Schlaganfalltyp sowie Zeitpunkt im Rehabilitationsverlauf, das heisst akuter, subakuter oder chronischer Schlaganfall.

**ESTREL-Studie**

Aufgrund dieser Metaanalyse, die nahelegt, dass Levodopa das Potenzial besitzt, die Rehabilitation nach einem Schlaganfall positiv zu beeinflussen, haben wir eine schweizweite, multizentrisch randomisierte, plazebokontrollierte Studie geplant und initiiert. Diese trägt den Titel Enhancement of Stroke Rehabilitation with Levodopa (ESTREL) und ist in den folgenden Studiendatenbanken registriert (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03735901> / <https://www.kofam.ch/de/studienportal/suche/53382/studie/44454>). Als sogenannte «Investigator-initiierte klinische Studie» prüft ESTREL, ob die Anwendung von Levodopa parallel zu standardisierten, ausreichend hochfrequent und auf die Bedürfnisse des motorischen Lernens adaptierten rehabilitativen Therapien zu einer Verbesserung der motorischen Funktion nach 3 Monaten führt, wenn dies mit Placebo verglichen wird. Der Fokus der Untersuchung wurde hierbei auf die motorische Erholung sowie auf ein praxisnahes und pragmatisches Vorgehen gelegt. Um die Nachhaltigkeit zu testen, ist eine Evaluation auch nach 6 und 12 Monaten vorgesehen. ESTREL wird vom Schweizerischen Nationalfonds finanziert und ist industrieunabhängig.

Im Studiendesign wurden die Schwierigkeiten und Limitationen früherer Studien, insbesondere der DARS-Studie, berücksichtigt. Bei ESTREL wird bereits sehr früh mit der Studienmedikation begonnen, auf der Stroke-Unit im Akutspital zwischen Tag 1 und 7. Dieser frühe Beginn berücksichtigt, dass gemäss Konzept der Neu-

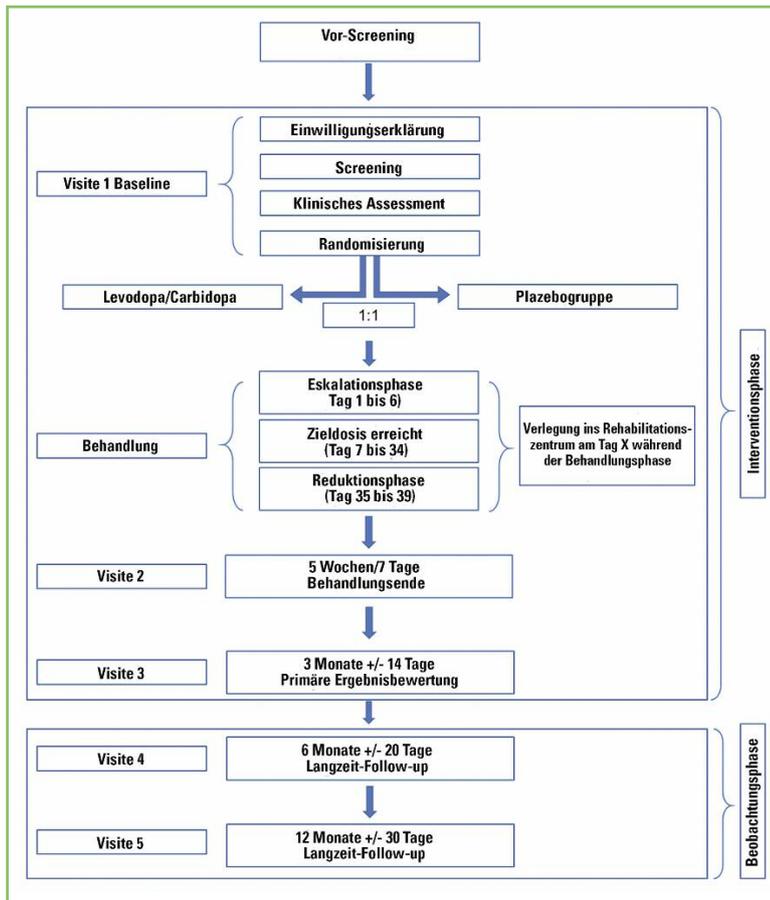


Abbildung 2: Schematischer Studienablauf der ESTREL-Studie

roplastizität das ideale therapeutische Fenster in den ersten Wochen liegt. Als Dosis wurden 300 mg Levodopa (pro Tag) gewählt, verabreicht in 3 Dosen nach erfolgter Aufdosierung. Die 3-mal tägliche Gabe umgeht das Problem der zeitlichen Bindung zwischen der Abgabe von Levodopa und dem Zeitpunkt der rehabilitativen Therapie, welche sich bei der DARS-Studie als schier unüberwindbares Problem in der Praxis erwiesen hatte (16).

Zusätzlich misst ESTREL auch den rehabilitativen Therapien eine grosse Bedeutung bei. So wurden in Zusammenarbeit mit der Interessengemeinschaft Physiotherapie Rehabilitation Neurologie (IGPTR-N) Grundzüge einer aktiven motorischen Therapie erarbeitet, welche die Prinzipien des motorischen Lernens aufnehmen und die Basis schaffen, dass die angenommene erholungsfördernde Wirkung von Levodopa zum Tragen

kommen kann. Die rehabilitativen Therapien werden in ESTREL sowohl quantitativ (Therapieminuten) als auch qualitativ (Therapieminuten, basierend auf dem motorischen Lernen) erfasst. Es ist dies eine deutlich höhere Therapieintensität (mindestens 90 min/Tag) als in der DARS-Studie (16).

Die ESTREL-Studie geht auch in der Logistik neue Wege. Der Studieneinschluss sowie der Therapiebeginn (insbesondere die Aufdosierungsphase) erfolgen auf der Stroke-Unit der Akutspitäler. Anschliessend erfolgt eine Verlegung in Rehabilitationszentren, in denen die stationäre Neurorehabilitation stattfindet. Dabei werden bereits existierende und etablierte Behandlungspfade zwischen Akutkliniken und Rehabilitationseinrichtungen verwendet, was generell – auch über den Studienverlauf hinaus – für eine Optimierung dieser Schnittstellen sorgen wird.

Gesamthaft wird Levodopa für 39 Tage eingesetzt (inkl. Einschleich- und Ausschleichphase). Der Fugl-Meyer-Motor-Assessment-(FMMA)-Score ist das primäre Messinstrument, um die Auswirkung auf die Motorik zu messen. Der FMMA wird zum Ende der Levodopa-Therapie (d.h. nach 5 Wochen) durchgeführt. Obwohl dieser Score relativ zeitintensiv ist und eine Schulung benötigt (eine ebensolche wird im Rahmen von ESTREL angeboten), gilt er als Goldstandard für rehabilitative Forschungen mit motorischen Endpunkten (17). Der Zeitpunkt der primären Endpunktbeurteilung findet nach 3 Monaten statt; auch dies ist ein Standard für Schlaganfall-Studien im Rehabilitationssetting (17). *Abbildung 2* zeigt den Studienablauf.

Als weiteres Novum werden in ESTREL so genannte PROMS, das heisst «Patient-Reported-Outcome-Measures» als gewichtige sekundäre Endpunkte verwendet (18). Die subjektive Einschätzung der Patienten über das eigene Wohlbefinden erhält damit einen hohen Stellenwert, höher, als dies in bisherigen vergleichbaren Studien der Fall war.

Gesamthaft ist geplant, dass ESTREL in 20 Zentren der Schweiz stattfinden wird, aufgeteilt auf 11 Akutzentren und 9 Rehabilitationseinrichtungen. Bis Ende 2022 sollen 610 Patienten eingeschlossen werden. Die Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz hat ESTREL im Januar 2019 genehmigt, das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic Ende März 2019. Die Initiierung der ersten Zentren fand Ende April statt. Der erste Patient wurde am 14. Juni 2019 eingeschlossen. Die Initiierung aller anderen Schweizer Zentren ist bis Ende 2019 geplant. Erste Resultate sind im Jahr 2023 zu erwarten.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Stefan Engelter

Neurologie und Neurorehabilitation

Chefarzt Rehabilitation

Universitäre Altersmedizin Felix Platter

Universität Basel

Burgfelderstrasse 101

4002 Basel

E-Mail: stefan.engelter@felixplatter.ch

Interessenkonflikte: Die Autoren entwarfen, initiierten und leiten die ESTREL-Studie, die vom Schweizerischen Nationalfonds als «Investigator-initiated Clinical Trial (IICT)» unterstützt wird.

**Merkmale:**

- Levodopa in Ergänzung zu rehabilitativen Therapien hat das Potenzial, die Erholung nach Schlaganfall alltagsrelevant zu verbessern.
- Ob dieser Ansatz im klinischen Alltag sicher und wirksam ist, ist noch unklar.
- ESTREL wird klären, ob es günstig ist, Schlaganfall-Patienten in der Rehabilitationsphase zusätzlich mit Levodopa zu behandeln.
- Patientenrelevante Outcomes stehen im Zentrum.
- ESTREL ist industrieunabhängig und vom SNF finanziert.

Literatur:

1. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS et al.: Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*; 2002; 33: 2718–2721.
2. Cramer SC: Drugs to Enhance Motor Recovery After Stroke. *Stroke*; 2015; 46: 2998–3005.
3. Miller EL, Murray L, Richards L et al.: Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*; 2010; 41: 2402–2448.
4. Johnson C for the GBD 2016 Neurology Collaborators Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):459–480.
5. Engelter ST: Schlaganfall – Einfluss von Medikamenten auf den Rehabilitationserfolg. *Der Informierte Arzt; Geriatrie Forum* 2016(3): 33–35.
6. Abe M, Schambra H, Wassermann EM et al.: Reward improves long-term retention of a motor memory through induction of offline memory gains. *Curr Biol* 2011; 21: 557–562.
7. Salamone JD, Yohn SE, Lopez-Cruz L et al.: Activational and effort-related aspects of motivation: neural mechanisms and implications for psychopathology. *Brain : a journal of neurology* 2016; 139: 1325–1347.
8. Costa RM: Plastic corticostriatal circuits for action learning: what's dopamine got to do with it? *Ann NY Acad Sci* 2007; 1104: 172–191.
9. Surmeier DJ, Graves SM and Shen W: Dopaminergic modulation of striatal networks in health and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2014; 29: 109–117.
10. Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S et al.: Levodopa: faster and better word learning in normal humans. *Ann Neurol* 2004; 56: 20–26.
11. Mohr C, Landis T, Bracha HS et al.: Human locomotion: levodopa keeps you straight. *Neurosci Lett* 2003; 339: 115–118.
12. Scheidtman K, Fries W, Muller F et al.: Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 2001; 358: 787–790.
13. Lökk J, Salman Roghani R and Delbari A: Effect of methylphenidate and/or levodopa coupled with physiotherapy on functional and motor recovery after stroke—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta neurologica Scandinavica* 2011; 123: 266–273.
14. Sonde L and Lökk J: Effects of amphetamine and/or L-dopa and physiotherapy after stroke - a blinded randomized study. *Acta neurologica Scandinavica* 2007; 115: 55–59.
15. Seniow J, Litwin M, Litwin T et al.: New approach to the rehabilitation of post-stroke focal cognitive syndrome: effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia. *Journal of the neurological sciences* 2009; 283: 214–218.
16. Ford GA, Bhakta BB, Cozens A 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 neurology*. 2019; 18: 530–538.
17. Kwakkel G, Lannin NA, Borschmann K et al.: Standardized measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2017; 12: 451–461.
18. Stewart JC and Cramer SC: Patient-reported measures provide unique insights into motor function after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013; 44: 1111–1116.