

Pharmakologische Unterstützung für die Neurorehabilitation

Eine aktuelle Guideline der European Academy of Neurology (EAN) und der European Federation of Neurorehabilitation Societies bereitet die verfügbare Evidenz zur pharmakologischen Unterstützung für frühe Neurorehabilitation nach einem ischämischen Schlaganfall auf. Auf Basis der publizierten Literatur können schwache Empfehlungen für den Einsatz von Cerebrolysin sowie Citalopram 20 mg/Tag gegeben werden. Alle anderen untersuchten Substanzen können, zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt, nicht empfohlen werden.

Ungeachtet verbesserter Optionen in der Prävention und der Akuttherapie führen Schlaganfälle nach wie vor bei vielen Menschen zu bleibenden motorischen und/oder kognitiven Schäden, die selbst in leichten Fällen in eine signifikante Behinderung münden können. Rund ein Viertel der Überlebenden von Schlaganfällen sind in weiterer Folge auf Fremdhilfe angewiesen (1). Neben der Akutbehandlung kommt der Neurorehabilitation nach einem Schlaganfall eine hohe Bedeutung zu. Diese Rehabilitation kann und soll bereits in den ersten Tagen nach der Akutphase beginnen. Neuroplastizität spielt in dieser Phase eine wichtige Rolle und umfasst alle Mechanismen neuronaler Reorganisation, wie Synaptogenese, Wachstum von Dendriten, Sprossen von Axonen, Entwicklung neuer Bahnen als Ersatz für die geschädigten sowie die Aktivierung stiller, aber intakter Synapsen (2). Diese komplexen Prozesse bieten ein potenzielles Ziel für pharmakologische Unterstützung.

Allerdings seien geeignete Strategien nicht gut evaluiert, wie die Autoren einer aktuellen Leitlinie zum Thema der pharmakologischen Unterstützung der frühen motorischen Rehabilitation nach Schlaganfall betonen (3). Die Guideline wurde von der European Academy of Neurology und der European Federation of Neurorehabilitation Societies gemeinsam erstellt und evaluiert die verfügbare Evidenz zu medikamentösen Therapien, die unmittelbar nach einem Schlaganfall begonnen werden können. Die Leitlinie soll die klinische Entscheidung in der Behandlung von Schlaganfall-Überlebenden erleichtern.

Verfügbare Evidenz nach GRADE-Methodologie bewertet

Dabei ging das Guideline-Komitee nach der Methodologie des Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) vor. Anhand der verfügbaren Literatur wurde versucht, für jede der möglicherweise einsetzbaren Substanzen eine einzige Frage zu beantworten, nämlich:

«Beeinflusst bei Patienten mit früher motorischer Rehabilitation nach ischämischem Schlaganfall eine pharmakologische Behandlung im Vergleich zu einer Standardbehandlung die frühe motorische Performance (1 und 3 Monate nach dem Ereignis), die neurologische Funktion (1 und 3 Monate nach dem Ereignis), das globale funktionelle Outcome (1 und 3 Monate nach dem Ereignis) sowie die Sicherheit?»

Beantwortet wurde diese Frage anhand einer Literatursuche in PubMed, Cochrane Library und Embase. Dabei wurden ausschliesslich Studien berücksichtigt, in denen eine doppelte Intervention (Rehabilitation und Pharmakotherapie) noch in der akuten Phase nach dem Schlaganfall, also innerhalb der ersten 7 Tage, initiiert wurde. Von 57 001 Suchergebnissen wurden letztlich 17 969 Datenbankeinträge manuell gescreent. Eine auf dieser Basis durchgeführte Metaanalyse ergab eine Empfehlung für Cerebrolysin (30 ml/Tag, intravenös, über mindestens 10 Tage) sowie Citalopram (20 mg/Tag, oral) für den klinischen Einsatz zur Neurorehabilitation nach akutem ischämischem Schlaganfall. Für fast alle anderen evaluierten Substanzen bestehen Empfehlungen gegen den Einsatz. Lediglich zu Selegilin wird aufgrund widersprüchlicher beziehungsweise fehlender Daten überhaupt keine Empfehlung gegeben. Im Einzelnen:

Cerebrolysin

Mehrere Studien fanden für Cerebrolysin günstige Effekte auf die frühe motorische Performance nach 1 und nach 3 Monaten, gemessen mit dem Action Research Arm Test (ARAT). Gefunden wurden eine randomisierte Studie von hoher Qualität (4) sowie eine Metaanalyse von niedriger Qualität (5). Die Chancen auf eine ARAT-Verbesserung waren in den Cerebrolysin-Armen dieser Studien auf mehr als das Doppelte erhöht. Hinsichtlich der neurologischen Funktion nach einem Monat wurde Cerebrolysin in 4 randomisierten Studien mit einer Standardtherapie verglichen. Eine Metaanalyse dieser 4 Studien zeigt einen signifikanten Vorteil für Cerebrolysin hinsichtlich Verbesserungen auf der National Institutes

of Health Stroke Scale (NIHSS). Eine qualitativ hochwertige Metaanalyse zweier Studien fand ebensolche Vorteile nach 3 Monaten. Auch bezüglich der globalen Funktion erwies sich Cerebrolysin im Vergleich zur Standardtherapie in einer randomisierten Studie als überlegene Option. Punkto schwerer unerwünschter Ereignisse unterschied sich Cerebrolysin nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Auf Basis dieser Daten gelangt das Leitlinienkomitee zu dem Schluss, dass der Einsatz von Cerebrolysin in der frühen Neurorehabilitation nach Schlaganfall keine Sicherheitsprobleme mit sich bringt (4–7). Aufgrund der intravenösen Applikation bietet sich Cerebrolysin nach Ansicht der Autoren besonders für moderate und schwere Fälle (NIHSS \geq 8) an. Angesichts der verfügbaren Daten wird eine schwache Empfehlung für den Einsatz von Cerebrolysin (30 ml, intravenös, Minimum 10 Tage) für die frühe motorische Rehabilitation nach einem moderaten bis schweren Schlaganfall ausgesprochen.

Citalopram 20 mg

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram wurde in der Dosierung von 20 mg am Tag in einer randomisierten Studie mit mehr als 100 Patienten mit Standardtherapie verglichen. Die Ergebnisse wurden anhand der NIHSS Motor Arm Subscale nach 1 Monat evaluiert. Dabei zeigte sich die signifikante Überlegenheit von Citalopram, die von den Autoren als «mehr als gering» eingestuft wurde. Nach 3 Monaten war der Effekt noch ausgeprägter (8). Die Autoren der Leitlinie weisen allerdings auf methodische Schwächen der Studie, insbesondere auf Unschärfen der NIHSS Motor Arm Subscale, hin und mahnen daher zur vorsichtigen Interpretation dieser Daten. Hinsichtlich der neurologischen Funktion liegen ebenfalls Daten aus dieser Studie vor, die unter anderem den Anteil der Patienten mit mindestens 50% Verbesserung auf der NIHSS unter Citalopram 20 mg vs. Standardtherapie verglich. Dieser lag nach 3 Monaten in der Citalopramgruppe bei 79% im Vergleich zu 54% unter Standardtherapie. Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant. Dieselbe Studie zeigte für Citalopram 20 mg auch Vorteile hinsichtlich des globalen funktionellen Outcomes (8). Allerdings fehlen aus den Studien zur Rehabilitation nach Schlaganfall Daten zu schweren unerwünschten Wirkungen. Das Leitlinienkomitee ist jedoch der Ansicht, dass das Gesamtsicherheitsprofil für eine gute Verträglichkeit spricht. Eine weitere randomisierte Studie zeigte nach 3 Monaten einen günstigen Effekt von Citalopram 20 mg auf der Fugl-Meyer (FM) Motor Scale, fand jedoch bei Patienten nach mildem Schlaganfall keine Wirkung von Citalopram auf das globale funktionale Outcome (9). Eine Post-hoc-Metaanalyse dieser und der zuvor genannten Studie bestätigt die günstigen Effekte von Citalopram in der motorischen Rehabilitation. Basierend auf dieser Evidenz von moderater Qualität gibt die Leitlinie eine schwache Empfehlung für den Einsatz von Citalopram 20 mg in der

frühen motorischen Rehabilitation nach ischämischem Schlaganfall. Keine Empfehlung konnte hingegen für Citalopram in der Dosierung von 10 mg/Tag gegeben werden. Ebenso wird eine schwache Empfehlung gegen Fluoxetin, den zweiten untersuchten SSRI ausgesprochen, da in Studien keine Wirksamkeit in dieser Indikation gezeigt werden konnte.

Schlechte Studien, wenig Evidenz, keine weiteren Empfehlungen

Von den weiteren evaluierten Substanzen wird keine empfohlen. Für Amphetamine zeigte die Auswertung der verfügbaren Literatur lediglich minimale Effekte aus qualitativ minderwertigen Studien mit geringen Patientenzahlen. Auf dieser Basis wurde eine schwache Empfehlung gegen den Einsatz in der frühen Rehabilitation nach Schlaganfall erteilt. Die Autoren halten jedoch fest, dass grössere und bessere Studien hier zu einer Neubewertung führen könnten. Ebenso wird angesichts der qualitativ schwachen Evidenz und der fehlenden Wirksamkeit in Studien eine schwache Empfehlung gegen den Einsatz von Dextroamphetamin ausgesprochen. Die chinesische Arznei Di-Huang-Yi-Zhi (DHYZ) wurde in einer kleinen, randomisierten Studie in der frühen Rehabilitation nach Schlaganfall untersucht und erwies sich dabei als gut verträglich. Allerdings war der Effekt auf das globale funktionale Outcome nach 1 Monat ungünstig und nach 3 Monaten günstig. Auf dieser Basis spricht die Leitlinie eine schwache Empfehlung gegen den Einsatz von Di-Huang-Yi-Zhi aus. Für Lithium liegen aus einer kleinen Studie in der frühen Rehabilitation nach Schlaganfall vielversprechende 1-Monats-Daten vor. Allerdings fehlt ein längeres Follow-up, weshalb die Guideline eine schwache Empfehlung auch gegen Lithium vorsieht. ●

Reno Barth

Quellen:

1. Gorelick PB: The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):417-418.
2. Muresanu DF et al.: Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell Mol Med.* 2012;16(12):2861-2871.
3. Beghi E et al.: European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2021;28:2831-2845.
4. Muresanu DF et al.: Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2016;47(1):151-159.
5. Guekht A et al.: Safety and efficacy of cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci.* 2017;38(10):1761-1769.
6. Amiri-Nikpour MR et al.: Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2299-2306.
7. Stan A et al.: Cerebrolysin and early neurorehabilitation in patients with acute ischemic stroke: a prospective, randomized, placebo-controlled clinical study. *J Med Life.* 2017;10(4):216-222.
8. Savadi Oskouie D et al.: Efficacy of citalopram on acute ischemic stroke outcome: a randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;31(7):638-647.
9. Kraglund KL, Mortensen JK, Damsbo AG, et al.: Neuroregeneration and vascular protection by citalopram in acute ischemic stroke (TALOS). *Stroke.* 2018;49(11):2568-2576.