

Arbeitsgruppe: Spastik

Fragestellung: Orale Medikamentöse Therapie

Intervention: Clonidin oral

Ref.-Nr.	Autor, Jahr	Hyperlink Erhebungsbogen	Hyperlink Originalarbeit	Studientyp	Intervention (Details, Intensität, Behandlungsdauer)	Kontrollintervention	Monate nach Stroke	n = ? Int./Ko.	Follow-up	Zielkriterien	Ergebnis (z.B. Effektstärke, Signifikanz, Ereignisrate)	Empfehlung (-1 .. 2)	Kommentar (z.B. spezielle Population, meth. Schwächen, Anwendbarkeit)
1	Katrak PH, et al, 1992			RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, cross-over	200 mg Dantrolen p.o./d über 6 Wochen, prophylaktisch, vor dem Einsetzen klinischer spastischer Symptome	Placebo	< 8 Wo nach Schlaganfall	31	14 Wochen Gesamtbeobachtung (6 Wochen Verum od. Placebo danach jeweils 1 Woche wash out)	Klinisches Assessment des Muskeltonus auf 5-stufiger Skala (0= plegisch, 1= reduzierter Muskeltonus, 2= normal, 3= gering erhöhter Tonus, 4= modert erhöht, 5= stark erhöhter Muskeltonus)Cybex isokinetische Dynamometrie, Barthel Index, Motor Assessment Scale, Blutbild, Leber und Nierenfunktionslabor	Es zeigte sich keine Veränderung in Muskeltonus, funktionellem Status oder Laborparametern gegenüber Placebo. Die Muskelkraft in paretischen Extremitäten war unter Dantrolen unverändert, in nicht paretischen Extremitäten herabgesetzt.	0	
2	Lataste et al, 1994			Review doppelblinde RCT	Therapeutischer Effekt von Tizanidin im Vergleich zu Standardpharmakotherapie (Diazepam, Baclofen)	Diazepam, Baclofen	Funktionsbehindernde Spastik, mindestens 2 Mo vor Studien eintritt		6 Wo	Spastik (Ashworth-Skala), Kraft (BMRC), Klonus, einschließende Spasmen, Grad der Behinderung (Pedersen's Disability Scale, Kurtzke Skala), Gesamtbeurteilung der Effektivität der Behandlung durch Arzt und Patient	Die durchschnittliche Dosierung von Tizanidin betrug 24 mg/d; Tizanidin, Baclofen und Diazepam waren vergleichbar effektiv in der Minderung von spastisch erhöhtem Muskeltonus (bei allen 3 Med von etwas 1/3 der Pat als "exzellent" oder "gut" bewertet); doppelt so viele Patienten gaben unter Baclofen oder Diazepam im Vergleich zu Tizanidin relevante Muskelschwäche und Gangbeeinträchtigung an; die Muskelkraft war in der Tizanidgruppe nach 3 Wo signifikant besser als	0	Anteil der Schlaganfallpatienten an den Studienpopulationen 45 - 57% in allen Studien

							oder Kontroll e) individu ell nach Wirksa mkeit und Verträgl ichkeit variiert werden				in den Gruppen mit Baclofen und Diazepam, dieser Unterschied war nach 6 Wochen nicht mehr signifikant, wenn allerdings die ALS-Gruppe aus der Analyse ausgeschlossen wurde, war der Unterschied auch nach 6 Wo signifikant; die durchschnittlichen Veränderungen von Spastik und Kraft unter Tizanidin nach 3 und 6 Wo gegenüber Baseline waren hochsignifikant; die durchschnittliche Minderung des spastisch erhöhten Muskeltonus lag bei ungefähr 30%; insgesamt wurde Tizanidin signifikant besser vertragen als Baclofen und Diazepam		
3	Stamenov a P, 2005			RCT	Individuell dosiertes Tolperison 300 – 900 mg/d p.o. über 12 Wochen, 62% der Patienten erhielten 600 mg/d oder mehr	Placebo	> 2 Mo nach Schlag anfall, Dauer der Spastik durchsc hnittlich 3,3 ±4,4 Jahre	120, 60/60	nein	Primär: Ashworth- Skala, sekundär: 5-stufige AdL- Skala und modifizierter Barthel-Index, 2- Min.-Gestrecke, mechanische Muskeltonusmess ung, Gesamtbeurteilun g auf 4-stufiger Skala	Durchschnittliche Minderung des Ashworth- Scores um $1,03 \pm 0,71$ signifikant gegenüber Placebo ($p < 0,0001$); unerwünschte Nebenwirkungen waren unter Tolperison ($n=19$) insgesamt seltener als unter Placebo ($n=26$), Benommenheit trat bei 3 Patienten unter Tolperison auf, nicht unter Placebo	0	Bei den sekundären Zielvariablen zeigte sich ein Trend zugunsten Tolperison, signifikant besser als Placebo war nur die Gesamtbeurteilung ($p < 0,001$)
4	Maupas et al, 2004; 75: 130-5			RCT Cross over- Studie	Tizanidin 150 µg/kg KG p.o.	Placebo	2 – 12 Mo	14, 14/14	nein	Modifizierte Ashworth-Skala (MAS) untere Extremität, elektrophysiologis che Bestimmung der Fazilitierbarkeit des H-Reflex	Signifikante Minderung des MAS-Scores für den M. quadriceps femoris von durchschnittlich 2,9 (SD 0,2) auf 1,9 (SD 0,3), ($p < 0,001$) sowie für den Summenscore der unteren Extremität von 12 (0,7) auf 9,5 (0,8) ($p < 0,0001$)	0	Im experimentellen Setting wurde gezeigt, dass die Fazilitierbarkeit des H-Reflex unter Tizanidin in Gruppe II- Afferenzen abnimmt

5	Pinder 1977			Review, 8 RCT, offene Studien	Dantrolen bis 400mg/d	Placebo	Nicht angegeben	267 in RCT, MS, Querschnitt, SHT, Schlaganfall	12 Tage bis 5 Wochen	Spastikminderung mit verschiedenen klinischen Bewegungen, elektrophysiologische und elektromechanische Messung	Die Spastik wurde im Durchschnitt über alle Studien bei 65 – 75% der erwachsenen Patienten um 45-50% gemindert. Die Mehrheit der Patienten zeigte eine klinisch relevante Minderung der Spastik bei 400 mg Dantrolen p.o./d (67%), 20% profitierten von 300mg, 11% von 200mg und 2% zeigten bereits bei weniger als 200 mg/d klinische Effekte. In der Beurteilung durch Ärzte wurde der klinische Gesamteindruck bei 83% der Patienten als verbessert eingestuft, 43% zeigten eine erweiterte ADL-Kompetenz	0	Die Studien untersuchten Dantrolen bei unterschiedlichen Ätiologien, Anteil von Patienten mit Hemiparese an den Studienpopulationen 33-100% Unerwünschte Nebenwirkungen: Benommenheit 14%, Müdigkeit Erschöpfung, allgemeines Krankheitsgefühl 14%, Übelkeit und Erbrechen 9%, Diarrhoe 2,5%, Leberfunktionsstörungen 0,7-1%, dabei schwere Hepatitis oder Leberversagen bei Patienten die Dantrolen länger als 60 Tage eingenommen hatten, 0,1 – 0,2% der Gesamtpopulation des Reviews
6	Meythaler, 2001			RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert	orale Gabe von Tizanidin bis 36 mg/d; Eindosierung schrittweise steigend über 6 Wo bis zur Nebenwirkungsgrenze (max 36mg/d), gefolgt von 1 Wo Tapering, 1 Wo Pause, dann cross over und identisches Regime	Placebo	Chron. Stad.	17, Stroke: n=9, SHT: n=8, > 6 Mo therapierefraktäre Spastik	16 Wo Gesamtstudienauer	Spastik (Ashworth-Skala, Penn Spasms frequency rating scale, Deep tendon reflex score), motorische Funktion (International motor scale)	Der durchschnittliche Ashworth-Score an der unteren Extremität sank von $2,3 \pm 1,4$ auf $1,7 \pm 1,1$ ($p < 0,0001$), der Spasmen-Score ging von $1,0 \pm 0,9$ auf $0,5 \pm 0,8$ zurück ($p = 0,0464$), der Reflex-Score zeigte einen nicht signifikanten Trend zur Abnahme. An der oberen Extremität wurde der Ashworth-Score signifikant von $1,9 \pm 1,1$ auf $1,5 \pm 0,9$ ($p < 0,0001$) gemindert, es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des Spasmen- und Reflex-Scores. Die Abnahme war gegenüber Placebo signifikant an oberer ($p = 0,0007$) und unterer	0	An unerwünschten Nebenwirkungen traten unter Tizanidin im Vergleich zu Placebo bei 7 Patienten (41%) Müdigkeit, bei 3 (15%) veränderte Leberenzyme, bei je 2 (12%) Muskelschwäche, Mundtrockenheit und Hypertonie, sowie weitere unspezifische Beschwerden bei je 1 Patienten auf.

											Extremität (p=0.0006). Die motorische Funktion hatte sich unter Tizanidin ebenfalls signifikant verbessert von $3,55 \pm 1,3$ auf $3,73 \pm 1,3$ (p=0,0089), wobei sich kein signifiikanter Unterschied der Veränderung unter Tizanidin gegenüber Placebo ergab. Zusätzliche Messungen des Bewegungsumfangs ergaben keine signifikanten Veränderungen.		
7	Wissel et al 2006			RCT, Crossover	Nabilone 1 mg/d über 3 Wochen (1 Wo Aufdosierung, 3 Wo konst. Dosis, 1 Wo wash out); Gesamtbeobachtungszeitraum 9 Wo	Placebo	Chronisches Stadium, Jahre nach Schlaganfall	13 Pat, 2 mit Schlaganfall	Keins	11-Punkte-Box-Test; MAS, Rivermead-Motor-Assesemnt, Barthel-Index	Abnahme von spastik-assoziierten Schmerzen um 2 Punkte unter Nabilone, signifikant gegenüber Placebo, keine signifikanten Unterschiede bezüglich Spastik und Motorik sowie ADLs	0	

Intervention:

Ref.-Nr.	Autor, Jahr	Hyperlink Erhebungsbogen	Hyperlink Originalarbeit	Studientyp	Intervention (Details, Intensität, Behandlungsdauer)	Kontrollintervention	Monate nach Stroke	n = ? Int./Ko.	Follow-up	Zielkriterien	Ergebnis (z.B. Effektstärke, Signifikanz, Ereignisrate)	Empfehlung (-1 .. 2)	Kommentar (z.B. spezielle Population, meth. Schwächen, Anwendbarkeit)
8	Medaer et al, 1991			RCT, doppelblind, cross over	Baclofen oral oder Placebo, cross over 4 Wo	Placebo	Chron Stad.	20/20 (cross over)	19 Wo	Ashworth-Skala, der Owestry Scale of Grading und der generellen Beurteilung	positiven Effekt von Baclofen in der Ashworth-Skala, der Owestry Scale of Grading und der generellen Beurteilung nachweisen, jedoch keinen Unterschied auf der Incapacity Status Scale	0	5 von 20 (25%) Patienten beendeten die Studie vorzeitig. In der Gruppe mit Baclofen (n=10) traten mit 50% deutlich mehr Nebenwirkungen auf als in der Placebogruppe (15%)
9	Medici et al			RCT, doppelblind	Baclofen (50 mg/d) vs Tizanidin (20 mg/d)	Baclofen (50 mg/d) vs Tizanidin (20 mg/d)	Chron Stad.	30	50 Wo	der Ashwoth-Skala, Muskeltonus, Muskelkraft, genereller Verträglichkeit	Kein Unterschied in den Hauptzielkriterien;	0	unerwünschten Nebenwirkungen in der Baclofengruppe mit 27% etwa halb so häufig waren, wie in der Tizaningruppe mit 60%
10	Bes et al, 1988			RCT, doppelblind, Parallelgruppendesign	Tizanidin 24 mg/d gegen Diazepam 30 mg/d.	Tizanidin 24 mg/d gegen Diazepam 30 mg/d.	Chron Stad.	105	2 Wo Aufdosierung, 6 Wo stabile Dosierung	Gehatrecke, Spastik	Gehstrecke unter Tizanidin stärker erweitert als unter Diazepam, übrige Parameter kein Unterschied	0	Nebenwirkungsrate war in beiden Gruppen erheblich (Tizanidin 88% Benommenheit, Mundtrockenheit, Labor-/Leberveränderungen, Schwäche funktionell relevanter Muskeln, Diazepam 72% zusätzliche Fatigue, vorzeitige Erschöpfung), die Drop-out-Rate lag bei 22%. 15 Pat. unter Diazepam und 5 unter Tizanidin schieden vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen aus.
11	Ketel et al, 1984			Placebo kontrollierte offene Studie	Dantrolen 50 – 300 mg/d,	Placebo	Chron Stad.	18		Spasticity Grading Scale ((Klonus, Muskeltonus, Kraft, Reflexe)	Besserung auf der Spasticity Grading Scale, jedoch kein Unterschied bezüglich Verrichtungen des tägl. Lebens	0	Nebenwirkungsrate Dantrolengruppe 64% vs. 11% unter Placebo, 22% Abbrecher

Intervention:

Ref.- Nr.	Autor, Jahr	Hyperlink Erhebung sbogen	Hyperlink Original- arbeit	Studie ntyp	Intervention (Details, Intensität, Behandlungs- dauer)	Kontroll- intervention	Monate nach Stroke	n = ? Int./Ko.	Fol low- up	Zielkriterien	Ergebnis (z.B. Effektstärke, Signifikanz, Ereignisrate)	Empfe hlung (-1 .. 2)	Kommentar (z.B. spezielle Population, meth. Schwächen, Anwendbarkeit)

