

Aus internationalen Fachzeitschriften

Schlaganfall

Hoher Behandlungsstandard bei Schlaganfall an neurologischen Kliniken

Hintergrund: In den klinischen Studien, die seit den 90er-Jahren den Nutzen der Lysetherapie belegt haben, gab es feste Regeln bezüglich dieser Therapie, die ein hohes Niveau sichergestellt haben. Bislang war nicht klar, ob die Behandlung unter den Bedingungen des klinischen Alltags in einer Vielzahl von Stroke Units die gleichen guten Ergebnisse erzielt.

Methodik: Um die Behandlungsqualität zu verbessern, hatten sich im Jahr 2000 Neurologen aus Baden-Württemberg zur »Arbeitsgemeinschaft Schlaganfall« zusammengeschlossen und sich im Jahr 2002 die »Arbeitsgruppe Schlaganfall« bei der Geschäftsstelle Qualitätssicherung im Krankenhaus (GeQiK) konstituiert. Unter Leitung von *Professor Werner Hacke*, Heidelberg, wurden die Behandlungsergebnisse der Jahre 2008 bis 2012 analysiert. Sie konnten dabei auf die Daten der GeQiK zurückgreifen, der alle Krankenhäuser des Bundeslandes Informationen zur stationären Behandlung von Schlaganfallpatienten mitteilen müssen. Die Angaben umfassten meist auch den Schweregrad des Schlaganfalls, den Zeitpunkt der Lysetherapie und das Behandlungsergebnis bei Entlassung aus dem Krankenhaus.

Ergebnisse: Zunächst einmal zeigen die Ergebnisse, dass die Behandlungsmöglichkeiten an den 49 Stroke Units in Baden-Württemberg gut angenommen werden. Bei insgesamt 12 % der Patienten wurde eine Lysetherapie durchgeführt, im Jahr 2012 waren es sogar 14 %, berichtet Professor Hacke. Das ist eine der weltweit höchsten Behandlungsraten. Jede sechste Lyse konnte innerhalb von 90 Minuten nach dem Beginn der Symptome begonnen werden. In den früheren klinischen Studien kam im Durchschnitt auf 4,5 Patienten einer, der später ohne größere bleibende Schäden aus der Klinik entlassen werden konnte. Die »number needed to treat« war auch der wichtigste Qualitätsindikator der Arbeitsgemeinschaft. Ihre Auswertung ergab, dass die Kliniken in Baden-Württemberg in den Jahren 2008 bis 2012 ebenfalls eine NNT von 4,5 erreichten, wenn die Patienten innerhalb von 90 Minuten behandelt werden konnten. Und das, obwohl auch viele ältere Patienten über 80 Jahre eine Lyse erhielten.



Allerdings treffen auch viele Patienten später in der Klinik ein. Zwei Drittel der Lysen konnten erst zwischen der 90. und 180. Minute durchgeführt werden. Die NNT verschlechterte sich: Nur bei etwa einem von sechs Patienten (NNT von 6,4) war das Behandlungsergebnis gut. Dieser Wert war vergleichbar mit dem in klinischen Studien. Auch zwischen der 181. und 270. Minute ist eine Lysetherapie noch erfolgversprechend, zeigte die Auswertung und bestätigte damit die Ergebnisse der klinischen Studien. Die NNT stieg jedoch auf 18 an. In klinischen Studien lag sie sogar bei 21,4. Diese Ergebnisse zeigten, dass weiterhin Aufklärungsarbeit in der Bevölkerung betrieben werden müsse, sagt Hacke.

Für *Professor Hans-Christoph Diener*, Essen, bestätigen die Ergebnisse, dass sich die Einrichtung von Stroke Units bewährt hat. Die Behandlung könne dort auf hohem internationalem Niveau und mit den gleichen Erfolgsaussichten wie in den klinischen Studien durchgeführt werden. Dies sei letztlich auch der Zertifizierung durch die DSG zu verdanken. In den derzeit 259 zertifizierten Stroke Units werden 70 bis 80 Prozent aller Patienten mit akuten Schlaganfällen in Deutschland behandelt. Auch diese hohe Zahl weist auf eine sehr gute Schlaganfallversorgung in Deutschland hin, zeigt aber auch, dass es ländliche Regionen gibt, in denen weitere Anstrengungen unternommen werden müssen, um auch dort eine Stroke-Unit-Versorgung zu gewährleisten.

Gumbinger C, Reuter B, Stock C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Kern R, Ringleb P, Hennerici MG, Hacke W; AG Schlaganfall. Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials. *BMJ* 2014; 348 doi: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3429>

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

Fortgeschrittener Morbus Parkinson

Erste placebokontrollierte Studie zur jejunalen Applikation von Levodopa

Hintergrund: Parkinson-Patienten, die lange Zeit unter einer Medikation mit Levodopa stehen, entwickeln häufig motorische Fluktuationen und Dyskinesien. Die kontinuierliche Gabe des Wirkstoffs über eine Pumpe in den Dünn-

darm soll Schwankungen der Wirkstoffkonzentration ausgleichen und zu einer gleichmäßigeren Stimulation der Dopamin-Rezeptoren im Striatum führen.

Die Infusion eines Levodopa/Carbidopa-Gels (Duodopa®) in den Dünndarm stellt für Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine Alternative zur oralen Therapie dar. Wirkungsnachweise gab es bislang aber nur aus wenigen nicht kontrollierten und kleinen Studien. Erstmals wurde jetzt der Nutzen einer kontinuierlichen Levodopa/Carbidopa-Verabreichung mittels einer prospektiv kontrollierten Doppelblindstudie belegt. Die Daten deuten darauf hin, dass in dieser späten Phase der Erkrankung ausgewählte Patienten hiervon deutlicher profitieren als von einer konventionellen oralen Levodopa-Therapie.

Methodik: In Deutschland, Neuseeland und den USA wurden 71 Parkinson-Patienten in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium rekrutiert. Ihnen wurde durch einen operativ endoskopischen Eingriff perkutan eine dauerhaft anliegende Jejunum-Sonde (Jet-PEG-Sonde) eingeführt, um dort die Wirkstoffkombination Levodopa/Carbidopa kontinuierlich freizusetzen. Das Team um Professor C. Warren Olanow von der Mount Sinai School of Medicine in New York – unter deutscher Beteiligung von Professor Per Odin vom Klinikum Bremerhaven – versuchte auf diese Weise, potenziell behindernde Nebenwirkungen der oralen Therapie wie motorische Fluktuationen und Dyskinesien zu vermeiden.

Im Zuge einer Randomisierung erfolgte in einer Gruppe eine kontinuierliche intestinale Levodopa/Carbidopa-Gel-Applikation in Kombination mit einem oral verabreichten Placebopräparat. In der Vergleichsgruppe hingegen wurde das Levodopa/Carbidopa in Tablettenform oral sowie ein Placebo-Gel mittels der Pumpe den Patienten zugeführt. Als primärer Endpunkt war die Veränderung der motorischen Off-Zeit nach einer insgesamt vierwöchigen Titrationsphase mit einer sich anschließenden Nachbeobachtungszeit von acht Wochen definiert. Gleichfalls sollten die Veränderungen der On-Zeit ohne bedeutsame Dyskinesien, die Lebensqualität (PDQ-39) und Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS-II) der Patienten sowie die Belastungen der Angehörigen (ZBI) ermittelt werden.

Ergebnisse: Die Auswertung ergab eine eindeutige Verbesserung in der Patientengruppe, in der das intestinale Levodopa/Carbidopa-Gel angewendet worden war: Ihre motorische Off-Zeit verringerte sich um durchschnittlich 4,04 Stunden pro Tag; in der zweiten Gruppe waren es demgegenüber nur 2,14 Stunden pro Tag. Die On-Zeit ohne bedeutsame Dyskinesien nahm unter der Levodopa-Gel-Therapie im Mittel um 4,11 Stunden zu, bei oraler Verabreichung nur 2,24 Stunden. Mit der Verkürzung der Off-Zeit und Reduktion der Dyskinesien verknüpft waren eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und gesteigerte Aktivitäten im täglichen Leben der Patienten. Eine geringere Belastung der Angehörigen scheint indessen nicht einzutreten.

In beiden Gruppen erfolgte die operative Anlage der intrajejunal gelegenen Jet-PEG-Sonde sowohl für die

Medikamenten- als auch Placeboverabreichung mittels Pumpe. Dabei wurde bei zwölf von den insgesamt 71 Parkinson-Patienten ein schwerwiegendes Ereignis in Zusammenhang mit dem Eingriff dokumentiert: In drei Fällen kam es zu einer Peritonitis, einer Psychose bzw. einer Stoma-Fehlfunktion, die alle zu einem Studienabbruch führten, aber zu keinem tödlichen Ausgang. Im Verlauf der ersten beiden Wochen nach der Jet-PEG-Anlage klagte ein Großteil der Patienten über Beschwerden, beispielsweise abdominale Schmerzen, Obstipationen oder Erbrechen. Darüber hinaus traten Funktionsstörungen des apparativen Systems auf, wie zum Beispiel eine Sonden-Dislokation bzw. -verstopfung oder eine Pumpenfehlfunktion.

Diskussion: »Durch diese Studie konnte der therapeutische Effekt einer kontinuierlichen intestinalen Levodopa-Applikation mittels einer externen Pumpe bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Morbus Parkinson methodisch einwandfrei belegt werden. Es handelt sich dabei jedoch um ein technisch sehr aufwendiges und auch kostenintensives Therapieverfahren, das – vergleichbar mit der Tiefen Hirnstimulation – eine kritische Patientenauswahl und engmaschige Nachsorge erfordert. Darum sollte das Anlegen einer Levodopa-Pumpe in spezialisierten neurologischen Zentren erfolgen, die über eine ausgewiesene Kooperation mit einer gastroenterologischen Klinik verfügen«, kommentiert PD Dr. Martin Südmeyer für die Deutsche Parkinson Gesellschaft (DPG) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).

Duodopa® ist zur Behandlung bei Parkinson-Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen und Dyskinesien in Europa bereits zugelassen, sofern durch eine orale Therapie kein ausreichender Behandlungseffekt mehr erzielt werden kann. Wirkungsnachweise gab es bislang aber nur aus einigen wenigen, nicht kontrollierten und kleinen Studien. Die Arbeit von Olanow und Kollegen schließt somit eine Lücke. Sie wurde überdies so konsequent geplant und durchgeführt, dass ein Placebo-Effekt weitgehend ausgeschlossen werden kann. Die Arbeit wurde vom Hersteller wissenschaftlich begleitet und finanziell unterstützt. Eine abschließende Bewertung ist aber noch nicht möglich, denn dazu müssten die Beobachtungsdauer verlängert und die Zahl der Probanden deutlich vergrößert werden. Zudem stehen bislang prospektiv randomisierte Studien aus, welche die therapeutische Wertigkeit der verschiedenartigen invasiven Therapien (Tiefe Hirnstimulation, enterale bzw. subkutane Pumpen-Applikation) beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson vergleichend bewerten.

Olanow CW et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014 Feb; 13(2): 141-9.

Rascol O. Jejunal levodopa infusion in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2014 Feb;13(2): 128-9.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Parkinson-Gesellschaft (DPG)