

EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TRATAMENTULUI CU STALEVO ÎN STUDIUL REST-PD

Efficacy and safety of treatment with Stalevo in REST-PD study

Dr. Armand Frăsineanu¹, Dr. Cristina Gavrilă²

¹Spitalul Clinic Colentina, București

²Novartis Pharma Services România, București

REZUMAT

În evoluția bolii Parkinson, fluctuațiile motorii reprezintă un element major de invalidare a pacientului și de scădere a calității vieții acestuia. „Wearing-off“ este cea mai frecventă complicație și necesită intervenție terapeutică promptă (conform ghidurilor de practică) (1). Eficacitatea Stalevo® pentru tratamentul fluctuațiilor motorii a dus la poziționarea acestuia ca medicament de primă intenție, iar efectul său poate fi evaluat prin scalele de performanță motorie (UPDRS) combinate cu CGI (Impresia Clinică Globală). Studiul actual confirmă eficiența Stalevo® (cu semnificație statistică) la un lot de pacienți din România diagnosticați cu boala Parkinson și aflați în tratament cu L-Dopa, la care au apărut fluctuații motorii.

Cuvinte cheie: boala Parkinson, wearing-off, Stalevo®

ABSTRACT

During evolution of Parkinson disease was observed that motor fluctuations represent a major element of individual disability and decreased quality of life. The most frequent motor complication is wearing off, and when diagnosed it requires specific therapeutic approach (according to Parkinson disease guidelines for treatment). (1) A first line of treatment is Stalevo®, proved to be very efficient, that can be evaluated using motor scales (UPDRS) combined with Clinical Global Impression of Change. The REST-PD study pointed out the efficacy of Stalevo® on a number of patients treated with L-dopa for Parkinson disease, patients that experienced motor fluctuations.

Key words: Parkinson disease, wearing-off, Stalevo®

OBIECTIVE

Studiul REST-PD (**RE**Assessing **T**reatment in **PD** patients with wearing off) a avut ca obiectiv principal evaluarea prin scala Clinical Global Impression of Change a **gradului de ameliorare clinică** a pacienților care au necesitat trecerea de la medicația cu L-Dopa la tratament cu Stalevo®, datorită fluctuațiilor motorii de tip „wearing-off“ (în conformitate cu Ghidul Societății de Neurologie din România). (1)

De asemenea, s-a urmărit managementul de trecere a pacienților cu wearing-off de pe Levodopa convențională pe Stalevo®, adică doza totală și numărul de administrări de Levodopa convențională,

numărul de administrări de Stalevo®, doza totală, respectiv doza de Stalevo® pe fiecare administrare.

PACIENȚI ȘI METODE

Studiul REST-PD a fost un studiu prospectiv, multicentric, non-intervențional, de fază IV, observațional, deschis, desfășurat în 65 de centre din România, în perioada 6 iunie 2011 – 6 iunie 2012. În analiza statistică au fost incluși 523 de pacienți care au respectat criteriile de includere/excludere, dintre care au finalizat studiul 506. Au fost 3 vizite ale pacienților: V1 la includere în studiu, V2 la 3 luni de tratament cu Stalevo® și V3 la 6 luni de tratament cu Stalevo®.

Adresa de corespondență:

Dr. Cristina Gavrilă, Novartis Pharma Services România, Strada Polonă 68-72, etaj V, București

e-mail: cristina.gavrila@novartis.com

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

1. Persoane cu vârsta de cel puțin 30 de ani.
2. Pacienți diagnosticați cu boala Parkinson de cel puțin 2 ani.
3. Pacienți tratați cu L-Dopa asociată cu inhibitor de dopa decarboxilază fără asocierea de entacapone și care aveau indicația clinică de trecere la tratament cu Stalevo®.
4. Pacienți informați despre obiectivul și desfășurarea studiului și care au consimțit să participe la desfășurarea acestuia.

Criterii de excludere ale pacienților în studiu au fost:

1. Pacienți diagnosticați cu boala Parkinson, fără tratament cu L-Dopa.
2. Maximum 6 prize de L-Dopa pe zi (incluzând o administrare nocturnă).
3. Pacienți care participă în alte studii clinice cu desfășurare concomitentă.
4. Pacienți cu contraindicații de administrare a Stalevo®.

REZULTATE

Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 45 de ani (valoarea minimă) și 89 de ani (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $70,57 \pm 7,746$ ani.

Repartiția pe sexe a lotului de studiu a înregistrat o preponderență masculină, cu un raport M:F = 1,45 [59,27% masculin vs. 40,73% feminin, $\chi^2 = 17,792$, $p < 0,0001$].

Durata bolii Parkinson cel mai frecvent semnată la pacienții din studiu a fost de 5 ani (mod = 5) și a variat între 2 ani (valoarea minimă) și 22 de ani (valoarea maximă), înregistrând o medie de $6,075 \pm 3,102$ ani.

Conform **stadializării bolii Parkinson, conform scalei Hoehn & Yahr modificată**, cei mai mulți dintre pacienții incluși în studiu au prezentat forma bilaterală a bolii Parkinson cu severitate ușoară-medie, asociind instabilitate posturală, dar fiind independenți din punct de vedere fizic, formă corespunzătoare stadiului 3 pe scala Hoehn & Yahr modificată (Figurile 1-2).

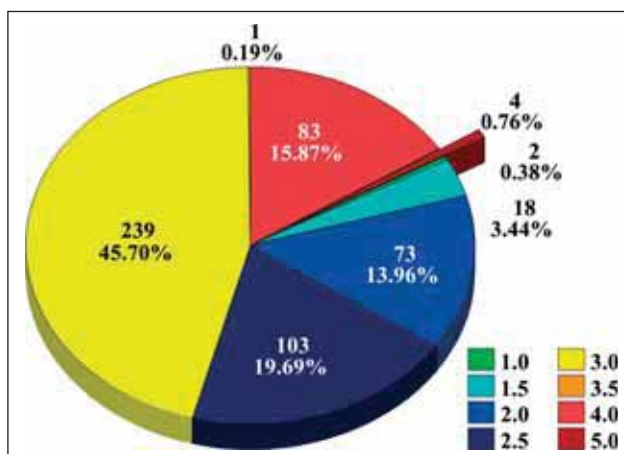
Tratamentul curent al bolii Parkinson la înrolarea în studiu

Toți pacienții înrolați se aflau în tratament cu Levodopa în combinație cu inhibitori de dopa-decarboxilază, acesta fiind un criteriu de includere în studiu. Astfel, numărul de antiparkinsoniene din schema terapeutică a pacienților înrolați a variat

Stadializarea bolii – Scala Hoehn și Yahr

	Frequency	Percent	Valid percent	
Valid	1.0	2	0.4	0.4
	1.5	18	3.4	3.4
	2.0	73	14.0	14.0
	2.5	103	19.7	19.7
	3.0	239	45.7	45.7
	3.5	1	0.2	0.2
	4.0	83	15.9	15.9
	5.0	4	0.8	0.8
	Total	523	100.0	100.0

Stadializarea bolii Parkinson – scala Hoehn și Yahr



FIGURILE 1-2. Stadializarea bolii Parkinson conform scalei Hoehn și Yahr (număr de pacienți, procente)

între 2 combinații de L-dopa și inhibitori de dopa-decarboxilază (valoarea minimă) și 6 (valoarea maximă), majoritatea lor fiind în tratament cu 3 antiparkinsoniene.

Scorul UPDRS IV la înrolare a variat între 0 (valoarea minimă) și 22 (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $8,84 \pm 4,747$, având cel mai frecvent valoarea 4 (mod = 4).

Managementul tratamentului cu Stalevo® pe parcursul studiului

Inițierea terapiei cu Stalevo® s-a realizat în majoritatea cazurilor utilizând comprimatele de 100 mg/25 mg/200 mg. Doza zilnică de Levodopa recomandată la inițierea tratamentului cu Stalevo® a variat între 100 mg/zi (valoarea minimă) și 1.200 mg/zi (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $465,64 \pm 178,73$ mg/zi, doza zilnică de Levodopa cel mai frecvent recomandată fiind de 400 mg/zi (mod = 400). În majoritatea cazurilor, doza totală de Stalevo® s-a administrat fracționat în 4 prize. (Fig. 3)

Doza de Stalevo® recomandată la vizita intermediară (V2) a fost în majoritatea cazurilor cea de 100

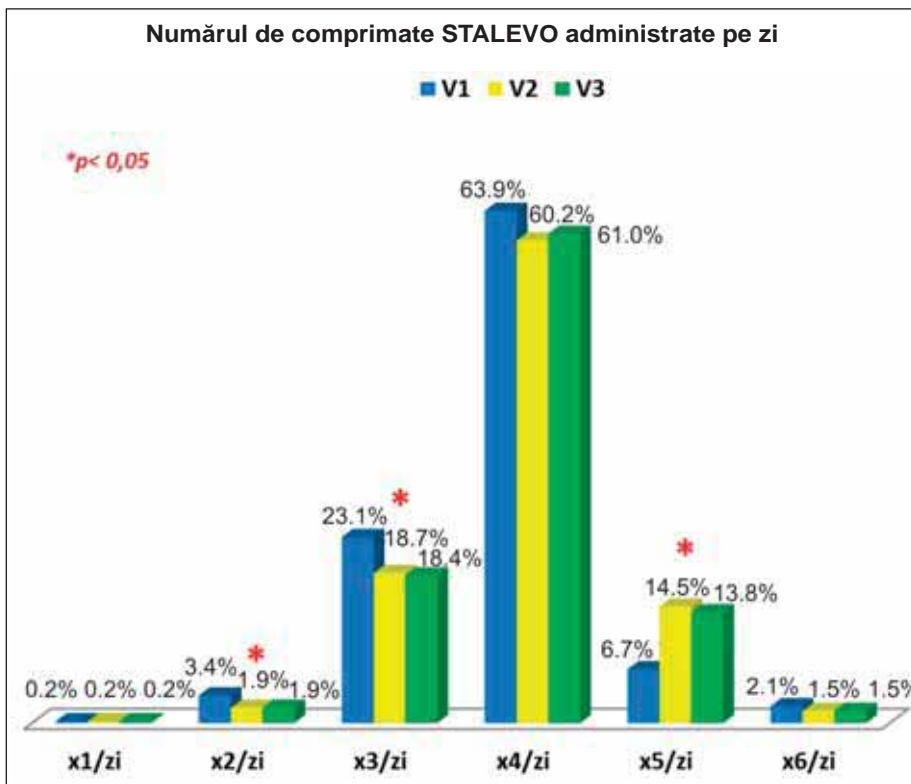


FIGURA 3. Evoluția pe parcursul celor 3 vizite de studiu a numărului de comprimate de Stalevo administrate zilnic (%).

mg/25 mg/200 mg și respectiv cea de 150 mg/37,5 mg/200 mg ($p < 0,0001$). La ultima vizită a studiului (V3) doza de Stalevo recomandată majorității pacienților a fost cea de 150 mg/37,5 mg/200 mg. ($p < 0,0001$). S-a observat o creștere a dozelor de Stalevo® de la vizita V2 la vizita V3, deși numărul de administrări pe zi a fost menținută la 4 prize pentru cei mai mulți pacienți. (Fig. 3)

Eficacitatea tratamentului cu Stalevo

Comparativ cu momentul înrolării în studiu (V1), după 6 luni de tratament cu Stalevo® (V3) valoarea **scorului UPDRS IV** a înregistrat o scădere statistic semnificativă (AMELIORARE CLINICĂ!) în medie cu aproximativ 47% [V1: 8,84 vs. V3: 4,72; $Z = -17,733$; $p < 0,0001$]. Scăderea statistic semnificativă a scorurilor UPDRS IV a fost consemnată încă de la vizita intermediară efectuată la o lună de la inițierea tratamentului cu Stalevo® [V1: 8,84 vs. V3: 6,45; $Z = -16,466$; $p < 0,0001$; V2: 6,45 vs. V3: 4,72; $Z = -14,638$; $p < 0,0001$] (Fig. 4).

Evoluția pacientului, din punct de vedere al investigatorului, pe scala Clinical Global Impression of Change (CGIC)

După 24 de săptămâni de tratament cu Stalevo®, la majoritatea pacienților (71,6% din totalul celor evaluați la V3), s-a înregistrat o îmbunătățire mar-

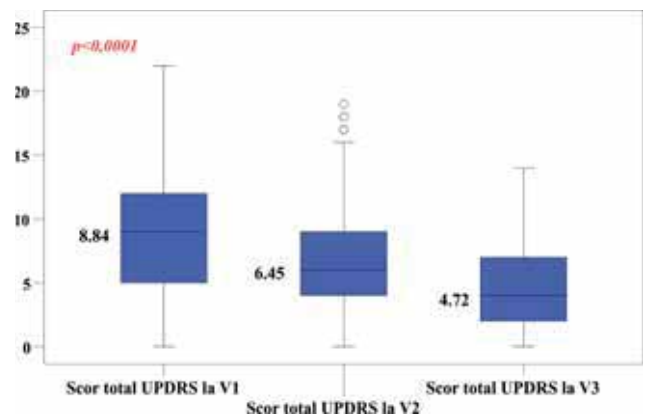


FIGURA 4. Scăderea scorului UPDRS pe parcursul celor 3 vizite de studiu → AMELIORARE CLINICĂ

cantă a funcționării globale, proporția acestor pacienți fiind statistic semnificativ mai mare decât cea a pacienților la care nu s-au consemnat modificări ale funcționării globale sau a celor la care s-a consemnat un declin în acest domeniu (proporția acestora nu a depășit 1% din totalul celor evaluați la V3). [îmbunătățire marcată – 48,1% vs. îmbunătățire moderată – 40,7% vs. îmbunătățire minimă – 9,6% vs. fără modificări – 0,8% vs. înrăutățire minimă – 0,6% vs. înrăutățire moderată – 0,2% vs. înrăutățire marcată – 0% ; $\chi^2 = 717,1$, $p < 0,0001$] (Fig. 5)

Evoluția pacienților sub tratament cu STALEVO Clinical Global Impression of Change

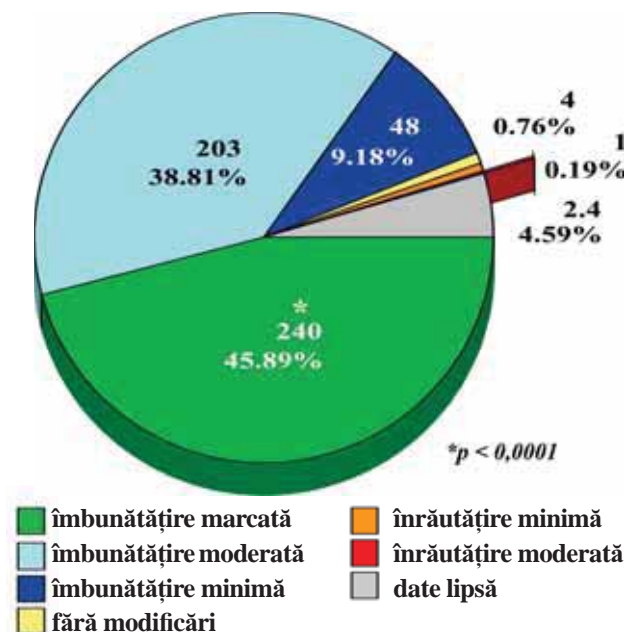


FIGURA 5. Evoluția pacienților tratați cu Stalevo, din punct de vedere a investigatorului, pe scala CGIC = Clinical Global Impression of Change (număr pacienți, procente)

Siguranța tratamentului cu Stalevo

Pe parcursul întregului studiu au fost consemnate 18 evenimente adverse la 10 pacienți (1,91%), acestea fiind în totalitate evenimente adverse non-grave.

- 0,0344 evenimente adverse non-grave per pacient;
- 0 evenimente adverse grave per pacient.

Înteruperea tratamentului cu Stalevo® pe parcursul studiului a fost consemnată în 12 cazuri, 9 cazuri la V2 și, respectiv, 3 de cazuri la V3. În 5 cazuri continuarea/înteruperea tratamentului cu Stalevo® nu a fost consemnată în rapoartele de caz.

În acest caz, din cei 523 de pacienți incluși în analiza statistică, 506 pacienți vor continua terapia cu Stalevo®.

CONCLUZII

Pacientul cu boala Parkinson necesită evaluare medicală periodică și, dacă se constată apariția fluctuațiilor motorii sau non-motorii, se impune schimbarea/ajustarea schemei terapeutice. Stalevo® confirmă eficacitatea ca medicament de primă intenție pentru pacienții la care au apărut fluctuații motorii, crescând astfel calitatea vieții.

BIBLIOGRAFIE

1. Ghidul Federației Europene a Societăților de Neurologie și al Societății Române de Neurologie pentru tratamentul bolii Parkinson, 2010
2. Dag N. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease, *Clin Pharmacokinet*, 2006; 45(2):109-136
3. Lew M.F., et al. Immediate Versus Delayed Switch From Levodopa/Carbidopa to Levodopa/Carbidopa/Entacapone: Effects on Motor Function and Quality of Life in Patients With Parkinson's Disease with End-of-Dose Wearing Off, *Int. J. Neuroscience*, 2011, 121(11): 605-13