

EFICACITATEA STALEVO ÎN TRATAMENTUL FLUCTUAȚIILOR MOTORII DIN BOALA PARKINSON

Efficiency of Stalevo in treatment of motor fluctuations from Parkinson disease

Dr. Armand Frăsineanu¹, Dr. Cristina Gavrilă²

¹Spitalul Clinic Colentina, București

²Novartis Pharma Services România, București

REZUMAT

Boala Parkinson este o afecțiune neurodegenerativă, multicentrică, cu evoluție continuă și agravare progresivă. Deși este diagnosticată în momentul apariției afectării motilității, în momentul de față este cunoscut că debutul bolii precede cu câțiva ani afectarea motorie, manifestările inițiale fiind non-motorii (tulburare de somn, depresie, durere pe un hemicorp, constipație). Pacienții diagnosticați precoce și tratați corect beneficiază de câțiva ani („honey moon”) de calitate bună a vieții, prin efectul simptomatic al tratamentului asupra deficitelor existente (motorii și non-motorii). În cursul evoluției bolii apar fluctuațiile motorii (50% din pacienți prezintă fluctuații după 2 ani de evoluție a bolii), care impun intervenție terapeutică imediată, pentru a fi evitată invaliditatea pe termen scurt și mediu. Cea mai frecventă formă de fluctuație motorie și non-motorie este „wearing-off” (o recurență în general previzibilă a simptomatologiei motorii și non-motorii, care precede următoarea doză programată și care se ameliorează la medicația antiparkinsoniană).

Stalevo s-a impus la nivel mondial, în ghidurile de tratament al bolii Parkinson, ca unul dintre medicamentele de primă alegere pentru tratamentul wearing-off.

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

ABSTRACT

Parkinson disease is a neurodegenerative, multicentric, continuously evolving disease that is progressively worsening. It is diagnosed based on motor manifestation, but non-motor symptoms (sleep disturbances, depression, pain on an half of body, constipation) can be observed many years before motor manifestations. If the patients are diagnosed on mild stages and are correctly treated, they can have a good control of motor and non motor symptoms for a few years („honey moon”) with a good quality of life during this time. Motor fluctuations are common during the evolution of the disease (over 2 years, 50% of patients have motor fluctuations) and require immediately therapeutic interventions to avoid short and long term disability. The most frequent form of motor fluctuation is „wearing off” (a generally predictable recurrence of motor or non motor symptoms that precedes a scheduled dose and usually improves with antiparkinsonian medication).

Stalevo is all over the world on guidelines for Parkinson disease treatment, one of the first choice treatment for motor fluctuations, based on clinical experience.

Keywords: Parkinson disease, wearing off, Stalevo®

PACIENȚI ȘI METODE

Cele trei studii prezentate mai jos au fost studii deschise, multicentrice, prospective, observaționale, non-intervenționale, de supraveghere post-marketing (PMS) și au avut ca obiectiv principal evaluarea

eficacității Stalevo în tratamentul pacienților cunoscuți cu boala Parkinson și care prezintă fenomenul de wearing-off.

Studiile s-au desfășurat în România, fiecare a avut durata de 6 luni de zile, iar caracteristicile de studiu sunt rezumate în tabelul următor.

Adresa de corespondență:

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

e-mail: cristina.gavrila@novartis.com

STUDIUL	STALEWO	SteadyPD	OPTIMIST
Număr de pacienți incluși în studiu / durata studiului	290 / 6 luni	1.092 / 6 luni	221 / 6 luni
Durata bolii Parkinson (ani, valoare medie)	6,29 +/-3,706	5,73+/-0,111	6,18+/-5,012
Vârsta medie.	69,87+/-7,90	70,87+/-0,243	69,68+/-8,285
Raportul bărbați / femei	1,44	1,49	1,42
Stadializarea Hoehn & Yahr a bolii Parkinson (BP) (total pacienți > 2,5)	82,42 %	73,9 %	75,1%
Fenomenul wearing-off prezent la includere în studiu (procent din pacienții incluși în studiu)	100%	100%	84,6%
Pacienți tratați cu Stalevo la includere	1,9%	0%	20,36%
Pacienți tratați cu Stalevo la finalul studiului	100%	100%	100%
Fenomenul wearing-off la finalul studiului	92,10%	NA	94,88%
Variația scorului UPDRS IV la V4 (vizita 4) față de V1 (vizita 1)	-20%	-27%	V1 = 8,83 V4 = 5,36
	p=0,0001	P=0,0001	p = 0,0001
Întreruperea studiului din cauza efectelor adverse (număr pacienți)	3	18	6
Efecte adverse majore	1	2	0
Rata evenimente minore / pacient	0,1	0,0888	0,1086

STUDIUL STALEWO

Titlul studiului: STALEWO – „Evaluarea eficienței și siguranței Stalevo în controlul simptomelor wearing-off la pacienți cu boala Parkinson în practica românească curentă”

Obiective

Obiectivul primar a fost evaluarea eficienței și siguranței Stalevo în controlul simptomelor de wearing-off la pacienți cu boala Parkinson și simptome wearing-off cu terapia uzuală, alta decât Stalevo în practica medicală românească curentă.

Criteriile de evaluare au fost:

- de *eficiență*, și anume:
 - procentul de pacienți cu simptome wearing-off la sfârșitul perioadei observaționale, comparativ cu momentul începerii studiului;
 - modificarea scorului UPDRS partea a IV-a la 6 luni, comparativ cu momentul începerii studiului.
- de *siguranță*: numărul de evenimente adverse / evenimente adverse serioase per pacient.

Caracteristicile demografice ale pacienților și stadializarea bolii Parkinson la inițierea tratamentului

Un număr total de 290 de pacienți diagnosticați cu boală Parkinson au fost înrolați în studiu conform criteriilor de includere / excludere.

Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 43 de ani (valoarea minimă) și 86 de ani (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de 69,87 ± 7,909 de ani, valoarea cea mai frecvent consemnată fiind cea de 76 de ani (mod = 76).

Durata bolii Parkinson cel mai frecvent consemnată la pacienții din studiu a fost de 4 ani (mod = 4) și a variat între 1 an (valoarea minimă) și 22 de ani (valoarea maximă), înregistrând o medie de 6,29 ± 3,706 ani.

Stadializarea 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.

Toți pacienții prezentau fenomenul wearing-off la înrolarea în studiu (acesta fiind unul dintre criteriile de includere în studiu).

Scorul UPDRS IV la înrolare a variat între 0 (valoarea minimă) și 22 (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de 10,32 ± 4,466, având cel mai frecvent valoarea 8 (mod = 8).

Eficacitatea tratamentului cu Stalevo

La ultima vizită a studiului (V4), efectuată după 6 luni de la inițierea tratamentului cu Stalevo, procentul de pacienți la care s-a consemnat prezența fenomenului wearing-off a fost de 92,1%, 10 pacienți (reprezentând 3,4% din total) neprezentând acest fenomen. În 13 cazuri (reprezentând 4,5% din total), prezența sau absența fenomenului wearing-off nu a fost consemnată în CRF-uri.

Scorul UPDRS IV la ultima vizită a studiului (V4) a variat între 0 (valoarea minimă) și 17 (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de 5,59 ± 3,043, având cel mai frecvent valoarea 4 (mod = 4). În 2 cazuri, valoarea acestui parametru nu a fost

consemnată în caietul de studiu. Comparativ cu momentul înrolării în studiu (V1 = vizita 1), după 6 luni de tratament cu Stalevo (V4 = vizita 4), valoarea scorului UPDRS IV a înregistrat o scădere statistic semnificativă, în medie cu aprox. 46% [V1: 10,32 vs. V4: 5,59; $Z = -14,594$; $p = 0,0001$]

Siguranța tratamentului cu Stalevo

Pe parcursul întregului studiu au fost consemnate în total 30 de evenimente adverse la 19 pacienți (6,55%), majoritatea acestora, în număr de 29, fiind non-grave, consemnându-se un singur eveniment advers grav.

- **0,1 evenimente adverse non-grave per pacient**
- **0,0034 evenimente adverse grave per pacient**

Evenimente adverse minore	Nr. pacienți
Greută	8
Amețeală	4
Durere abdominală	2
Insomnie	2
Cefalee	2
Halucinații	1
Dureri gastrice*	1
Dorsalgie	1
Depresie	1
Diaree	1
Tahicardie	1
Slăbiciune	1
Durere la nivelul membrului inf. stâng	1
Parestezie la nivelul membrului sup. drept	1
Lipsa eficienței**	2
Reacții adverse majore	
Sindrom diareic cu hipopotasemie *	1

*a necesitat întreruperea tratamentului cu Stalevo

**un caz a necesitat întreruperea tratamentului cu Stalevo

Întreruperea tratamentului cu Stalevo pe parcursul studiului a fost consemnată în 3 cazuri, 2 cazuri la V2 și, respectiv, 1 la V4, astfel că la finalul studiului, din totalul celor 290 de pacienți înrolați, vor continua tratamentul cu Stalevo numai 287.

- **rata de persistență pe tratament: 98,96%**

Motivul întreruperii tratamentului a fost în toate cele 3 cazuri reprezentat de prezența reacțiilor adverse:

- eveniment advers non-grav – 2 cazuri (durere gastrică și, respectiv, lipsa eficienței);
- eveniment advers grav – 1 caz (sindrom diareic cu hipopotasemie, ce a necesitat spitalizare).

STUDIUL STEADYPD

Titlul studiului: SteadyPD – „Un studiu desfășurat timp de 24 de săptămâni, prospectiv, multicentric, observațional, non-intervențional, de supraveghere post-marketing, care evaluează eficacitatea Stalevo în îmbunătățirea activităților zilnice la pacienții cu boală Parkinson care nu sunt controlați prin tratamentul cu levodopa/inhibitorii de dopadecarboxilază“.

Obiective:

Obiectivul primar a fost compararea eficacității levodopa/carbidopa/entacapone (LCE) versus levodopa/inhibitori de dopadecarboxilază (LC/LB) în îmbunătățirea activităților zilnice, la pacienți cu boală Parkinson cu fluctuații motorii sau non-motorii de sfârșit de doză (fenomenul wearing-off).

Obiectivele secundare au fost:

- evaluarea îmbunătățirii funcției motorii, ca urmare a switch-ului terapeutic pe Stalevo, utilizând scala UPDRS III;
- evaluarea aderenței la tratament a pacienților cu boală Parkinson, cu fluctuații de sfârșit de doză, trecuți pe Stalevo de pe tratamentul cu levodopa/inhibitori de dopadecarboxilază.

Caracteristicile demografice ale pacienților și stadializarea bolii Parkinson la inițierea tratamentului

Un număr total de 1.092 pacienți diagnosticați cu boală Parkinson au fost înrolați în studiu conform criteriilor de includere/excludere.

Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 35 de ani (valoarea minimă) și 88 de ani (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de 70,87 ± 0,243 ani, valoarea cea mai frecvent consemnată fiind cea de 72 de ani (mod = 72).

Durata bolii Parkinson cel mai frecvent consemnată la pacienții din studiu a fost de 5 ani (mod = 5) și a variat de la mai puțin de 1 an (valoarea minimă = 0) la 36 de ani (valoarea maximă), înregistrând o medie de 5,73 ± 0,111 ani.

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

Fenomenul „wearing-off“: scorurile înregistrate la chestionarul de wearing-off (WOQS) la

inclusiunea în studiu au variat între 1 (valoarea minimă) și 9 (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $6,48 \pm 0,54$, valoarea cea mai frecvent consemnată fiind cea de 6 puncte ($\text{mod} = 6$).

Scorul UPDRS II la înrolare a variat între 2 (valoarea minimă) și 50 (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $22,95 \pm 0,278$, având cel mai frecvent valoarea 26 ($\text{mod} = 26$).

Scorul UPDRS III la înrolare a variat între 3 (valoarea minimă) și 56 (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $28,63 \pm 0,280$, având cel mai frecvent valoarea 28 ($\text{mod} = 28$).

Cantitatea de L-Dopa conținută în doza de Stalevo recomandată la V1 a variat între 50 mg/zi (valoarea minimă) și 1.200 mg/zi (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $430,44 \pm 5,443$ mg/zi și având cel mai frecvent valoarea de 400 mg/zi. În 16 cazuri (reprezentând 1,5% din total) doza de Stalevo recomandată la prima vizită a studiului nu a fost consemnată în CRF-uri.

Eficacitatea tratamentului cu Stalevo

Scorul UPDRS II la ultima vizită a studiului (V4) a variat între 0 (valoarea minimă) și 49 (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $16,07 \pm 0,244$, având cel mai frecvent valoarea 13 ($\text{mod} = 4$). În 13 cazuri, valoarea acestui parametru nu a fost consemnată în CRF. Comparativ cu momentul înrolării în studiu (V1), după 6 luni de tratament cu Stalevo (V4) valoarea scorului UPDRS II a înregistrat o scădere semnificativă statistică, în medie cu aprox. 30% [V1: 22,95 vs. V4: 16,07; $Z = -27,361$; $p < 0,0001$]

Scorul UPDRS III la ultima vizită a studiului (V4) a variat între 3 (valoarea minimă) și 54 (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $21,37 \pm 0,248$, având cel mai frecvent valoarea 19 ($\text{mod} = 19$). În 18 cazuri valoarea acestui parametru nu a fost consemnată în CRF. Comparativ cu momentul înrolării în studiu (V1), după 6 luni de tratament cu Stalevo (V4) valoarea scorului UPDRS III a înregistrat o scădere statistic semnificativă, în medie cu aproximativ 29% [V1: 28,63 vs. V4: 21,37; $Z = -27,466$; $p < 0,0001$]

Persistența pacienților pe tratamentul cu Stalevo

Întreruperea tratamentului cu Stalevo pe parcursul studiului a fost consemnată în 18 cazuri, 1 pacient la V2, 10 pacienți la V3 și respectiv 7 pacienți la V4, astfel că, la finalul studiului, din totalul celor 1.092 de pacienți înrolați vor continua tratamentul cu Stalevo numai 1.074.

- **rata de persistență pe tratament: 98,35%**

Motivul întreruperii tratamentului cu STALEVO	V2	V3	V4	Total cazuri
Pierdut din evidență	1	2	3	6
Deces	0	1	1	2
Reacție adversă non-gravă	0	4	0	4
Motive socio-economice	0	1	0	1
Retragerea consimțământului	0	1	0	1
Lipsa eficienței	0	1	0	1
Neprecizarea motivului întreruperii tratamentului	0	0	3	3
TOTAL	1	10	7	18

Siguranța tratamentului cu Stalevo

Pe parcursul întregului studiu au fost consemnate în total 97 de reacții adverse la 44 de pacienți (4,03%), majoritatea acestora, în număr de 95, fiind non-grave, consemnându-se doar 2 reacții adverse grave (2 decese).

- **0,0888 reacții adverse non-grave per pacient**
- **0,0018 reacții adverse grave per pacient**

Prezența reacțiilor adverse non-grave au reprezentat motivul întreruperii tratamentului cu Stalevo în cazul a 4 pacienți.

STUDIUL OPTIMIST

Titlul studiului: OPTIMIST – „Tratamentul optimizat al bolii Parkinson, cu Stalevo, în controlul simptomelor wearing-off“

Obiective

Obiectivul primar a fost evaluarea eficacității și a siguranței tratamentului cu Stalevo în controlul simptomelor wearing-off la pacienți cu boală Parkinson care au astfel de simptome în cursul tratamentului lor obișnuit, altul decât cu Stalevo.

Obiective secundare au fost:

- identificarea unei modalități optime (adică cel mai bine tolerată și facilă, atât pentru pacient, cât și pentru medic) de a trece pacienții cu semne și simptome motorii și non-motorii de fluctuații wearing-off, de la un tratament cu levodopa/inhibitori de dopadecarboxilază la orice regim terapeutic cu Stalevo;
- pe toată durata studiului, informația de farmacovigilență privind tratamentul cu Stalevo va fi înregistrată, ca indiciu al siguranței Stalevo ca medicație ce înlocuiește combinațiile de L-Dopa.

Criteriile de evaluare au fost:

- de *eficacitate*, și anume:
 - proporția de pacienți cu simptome de wearing-off la sfârșitul perioadei de observație, comparativ cu momentul începerii studiului;
 - modificarea scorului UPDRS partea IV, după 6 luni, versus momentul începerii studiului.
- de *siguranță*: număr de reacții adverse grave și non-grave per pacient.

Caracteristicile demografice ale pacienților și stadializarea bolii Parkinson la inițierea tratamentului

Un număr total de 221 pacienți diagnosticați cu boală Parkinson au fost înrolați în studiu conform criteriilor de includere/excludere.

Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 43 de ani (valoarea minimă) și 88 de ani (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $69,68 \pm 8,285$ ani, valoarea cea mai frecvent consemnată fiind cea de 75 ani (mod = 75).

Durata bolii Parkinson cel mai frecvent consemnată la pacienții din studiu a fost de 5 ani (mod = 5) și a variat între 0 ani (valoarea minimă = cazuri diagnosticate cu mai puțin de un an anterior înrolării în studiu) și 30 de ani (valoarea maximă), înregistrând o medie de $6,18 \pm 5,012$ ani.

Stadializarea 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.

Fenomenul „wearing-off“ a fost consemnat la majoritatea pacienților [84,6% WO prezent vs. 15,4% WO absent, $\chi^2 = 105,923$; $p = 0,0001$].

Scorul UPDRS IV la înrolare a variat între 1 (valoarea minimă) și 18 (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de $8,83 \pm 3,942$, având cel mai frecvent valoarea 9 (mod = 9).

Eficacitatea tratamentului cu Stalevo

Comparativ cu momentul înrolării în studiu (V1), la ultima vizită a studiului (V4), efectuată după 6 luni de la inițierea tratamentului cu Stalevo, procentul de pacienți la care s-a consemnat prezența fenomenului de wearing-off a crescut semnificativ statistic [V1: 84,6% vs. V2: 94,9%; $p = 0,0001$, test binomial].

Scorul UPDRS IV la ultima vizită a studiului (V4) a variat între 0 (valoarea minimă) și 14 (va-

loarea maximă), înregistrând o valoare medie de $5,36 \pm 2,943$, având cel mai frecvent valoarea 5 (mod = 5). În 7 cazuri valoarea acestui parametru nu a fost consemnată în CRF.

Astfel, comparativ cu momentul înrolării în studiu (V1), după 6 luni de tratament cu Stalevo (V4), valoarea scorului UPDRS IV a înregistrat o scădere statistic semnificativă în medie cu aproximativ 39% [V1: 8,83 vs. V4: 5,36; $Z = -11,885$; $p = 0,0001$].

Siguranța tratamentului cu Stalevo

Pe parcursul întregului studiu au fost consemnate în total 25 de reacții adverse la 14 pacienți (6,33%), majoritatea acestora, în număr de 24, fiind non-grave, consemnându-se o singură reacție adversă gravă.

- **0,1086 reacții adverse non-grave per pacient**
- **0,0045 reacții adverse grave per pacient**

Evenimente adverse minore	
Epigastralgii	3
Greață	7
Pirozis	1
Inapetență	1
Diaree	1
Accentuarea tremorului	3
Tulburare de echilibru	2
Somnolență	2
Agitație	1
Halucinații	1
Artralgii	1
Reacții adverse serioase	
Mioclonii	1

În 3 cazuri, reacțiile adverse au constituit motivul întreruperii tratamentului cu Stalevo, în toate aceste cazuri fiind vorba de reacții adverse non-grave. Pacientul care a prezentat o reacție adversă gravă a continuat tratamentul cu Stalevo.

Întreruperea tratamentului cu Stalevo pe parcursul studiului a fost consemnată în 6 cazuri, câte 2 la V2, V3 și respectiv V4, astfel că, la finalul studiului, din totalul celor 221 de pacienți înrolați vor continua tratamentul cu Stalevo numai 215.

- **rata de persistență pe tratament: 97,3%**

Motivele întreruperii tratamentului au fost:

- prezența reacțiilor adverse – 3 cazuri (toate fiind reacții adverse non-grave);
- motive socio-economice – 2 cazuri;
- retragerea consimțământului – 1 caz.

CONCLUZII

Cele trei studii post-marketing, care au evaluat eficacitatea tratamentului cu Stalevo, la pacienții cu boală Parkinson care nu sunt controlați prin tratamentul cu levodopa/inhibitori de dopadecarboxilază, au confirmat eficacitatea Stalevo în îmbunătățirea activităților zilnice (UPDRS II) și a simptomelor motorii (UPDRS III).

În general, tolerabilitatea tratamentului cu Stalevo a fost bună, comparabilă cu datele prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului Stalevo, numărul de reacții adverse grave consemnat fiind de 3 (cumulate în cele 3 studii). De asemenea, persistența pacienților pe tratamentul cu Stalevo a fost foarte bună, de peste 97% în toate cele 3 studii.

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® a confirmat 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. Nyholm D. – Pharmacokinetic Optimisation in the Treatment of Parkinson's Disease, *Clin Pharmacokinet*, 2006; 45(2): 109-136