

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL VIII – NEUROȘTIINȚE

COMAN VIORELIA-ADELINA



# TEZĂ DE DOCTORAT

ASPECTE CLINICO-TERAPEUTICE ÎN  
BOALA PARKINSON AVANSATĂ

## REZUMAT

Conducător Științific  
PROF. UNIV. DR. MIHAELA ADRIANA SIMU

Timișoara  
2021

## CUPRINS

INTRODUCERE.....	3
Motivația alegerii temei de cercetare .....	3
Importanța și actualitatea temei de cercetare .....	3
PARTEA GENERALĂ - Stadiul actual al cunoașterii .....	3
PARTEA SPECIALĂ .....	4
Studiul I. Evaluarea profilului pacienților cu boala Parkinson avansată considerați eligibili pentru terapiile asistate de dispozitiv .....	4
1.1. Motivația studiului .....	4
1.2. Obiectivul studiului .....	4
1.3. Rezultatele studiului .....	5
1.4. Concluziile studiului .....	5
Studiul II. Importanța evaluării acuzelor gastrointestinale la pacienții cu BPA .....	5
2.1. Motivația și obiectivele studiului.....	5
2.2. Metodologia generală .....	5
2.3. Rezultatele studiului .....	6
2.4. Concluzii.....	6
Studiul III: Managementul BPA cu fluctuații motorii și diskinezii severe, complexe: date pe o cohortă largă de pacienți tratați cu LCGI .....	6
3.1. Motivația și obiectivul de cercetare .....	6
3.2. Material și metodă .....	6
3.3. Rezultate .....	7
3.4. Concluziile studiului .....	8
Studiul IV: Factorii care pot conduce la discontinuarea tratamentului cu LCGI .....	9
4.1. Motivația studiului și obiectivele cercetării .....	9
4.2. Rezultate .....	9
4.3. Concluzii.....	10
CONCLUZII FINALE .....	10
CONSIDERAȚII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	12
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	13

## **INTRODUCERE**

### **Motivația alegerii temei de cercetare**

Boala Parkinson reprezintă o afecțiune neurodegenerativă extrem de importantă din perspectiva prevalenței ei din ce în ce mai crescute și a implicațiilor sale socio-economice pe termen lung. Pe măsură ce boala avansează, eficacitatea medicației convenționale orale/transdermale scade progresiv și răspunsul terapeutic devine inconstant și imprevizibil. Complicațiile motorii care apar ca urmare a absorbției inegale a medicației orale, fluctuațiile concentrației plasmatică a levodopei în paralel cu îngustarea progresivă a ferestrei terapeutice a acesteia, afectează în mare măsură performanțele motorii ale pacienților. Consecința acestor procese duce la o deteriorare importantă a capacității de muncă, a calității vieții și a încrederii de sine.

### **Importanța și actualitatea temei de cercetare**

Studiile epidemiologice arată că la nivel mondial numărul cazurilor noi de boală Parkinson este în creștere. Astfel, în Europa occidentală, în anul 2005, numărul pacienților cu boală Parkinson era între 4,1 și 4,6 milioane estimându-se, până în anul 2030 o dublare a numărului acestora, cuprins între 8,7 și 9,3 milioane de pacienți, ceea ce reprezintă o problemă de sănătate publică importantă. [1-5]

Boala Parkinson, spre deosebire de alte boli neurodegenerative, beneficiază de un număr mare de strategii terapeutice simptomatice eficiente, dar grevate de riscul unor efecte adverse sau complicații, în strânsă legătură cu caracterul evolutiv al bolii. Până la ora actuală nu există un tratament etiologic sau de încetinire/modificare a evoluției bolii.[6]

## **PARTEA GENERALĂ – Stadiul actual al cunoașterii**

Boala Parkinson este o boală neurodegenerativă progresivă, caracterizată în principal prin pierderea de neuroni dopaminergici la nivelul substanței negre mezencefalice, însoțită de disfuncții și pierderi neuronale și în alte sisteme. Astfel sunt afectate structuri colinergice, serotoninergice, noradrenergice, glutamatergice, având ca și consecință apariția pe lângă manifestările motorii, a unor simptome non-motorii care preced cu mult timp apariția simptomelor motorii. [15–17]

În prezent, terapia bolii Parkinson este eminentă simptomatică, de substituție dopaminergică. Standardul de aur este reprezentat de terapia cu levodopa, singura și cea mai eficientă terapie de substituție. Datorită particularităților de farmacocinetică și farmacodinamie ale levodopei, suprapuse peste caracterul evolutiv al bolii, apar în timp complicații motorii și non-motorii care împovărează și mai mult calitatea vieții pacienților parkinsonieni.[7-9] Se ajunge astfel ca, în stadiile avansate de boală, terapiile convenționale orale/transdermale să nu mai controleze adecvat simptomatologia parkinsoniană.

În prezent conceptul de boală Parkinson avansată nu este încă pe deplin definit, fiind utilizat în cazul pacienților cu o durată lungă de boală caree asociază fluctuații motorii și diskinezii. Frecvent se asociază și deteriorare cognitivă și alte tulburări psihiatrice (halucinații, episoade psihotice) [10,11] care vor necesita terapii alternative complexe. În acest stadiu este recomandată evaluarea multidisciplinară a pacienților în vederea inițierii terapierilor asistate de dispozitiv (TAD), reprezentate de stimularea cerebrală profundă (DBS), infuzia continuă subcutană cu apomorfina sau administrarea intrajejunală de gel intestinal levodopa/carbidopa (LCGI). [12]

Chiar dacă simptomatologia motorie este definitorie atât în precizarea diagnosticului cât și în stadializarea bolii, manifestările nonmotorii (unele dintre ele precedând chiar cu mai mulți ani pe cele motorii) sunt extrem de importante, mai ales în stadiile avansate de boală. Dintre manifestările nonmotorii, gastropareza și evacuarea gastrică eratică consecutivă au o

importanță deosebită prin impactul major asupra predictibilității răspunsului terapeutic convențional respectiv a diferitelor subtipuri de complicații motorii. Heterogenitatea fenomenologiei clinice face ca recunoașterea pacientului aflat într-un stadiu avansat de boală să fie deseori dificilă chiar și pentru neurologi cu experiență în tulburările de mișcare.

## **PARTEA SPECIALĂ**

### **Studiul I.**

#### **EVALUAREA PROFILULUI PACIENȚILOR CU BOALA PARKINSON AVANSATĂ CONSIDERAȚI ELIGIBILI PENTRU TERAPIILE ASISTATE DE DISPOZITIV**

##### **1.1. MOTIVAȚIA STUDIULUI**

În pofida faptului că în ultimii 10 ani s-au făcut progrese importante în terapia BPA, rămân o serie de aspecte clinice și terapeutice nerezolvate, ce reprezintă adevărate provocări atât pentru neurologii generaliști, cât și pentru cei specializați în tulburările de mișcare. Lipsa unor criterii de definire clară ale BPA, întârzie în multe cazuri stabilirea indicației pentru terapiile asistate de dispozitiv (TAD) la un număr important de pacienți, care ar putea beneficia de pe urma acestora. Cea mai mare provocare pare să fie stabilirea momentului optim în evoluția BPA, când se impune inițierea terapiei de fază avansată (terapii invazive, asistate de dispozitiv). De aici a apărut nevoia unui consens în definirea BPA. În urma recomandărilor experților, s-a conturat deja conceptul de "5-2-1", un instrument relativ simplu și ușor de aplicat în practica cotidiană (pacient care în ciuda administrării a cel puțin 5 prize de LD/zi prezintă cel puțin 2 ore de OFF/zi și/sau cel puțin o oră de diskinezii supărătoare). Însă practica clinică a demonstrat că această recomandare nu este suficient de comprehensivă pentru evaluarea tabloului clinic complex al pacientului aflat în stadiile avansate ale BP și mai ales în stabilirea indicației/eligibilității pentru terapiile asistate de dispozitiv. În centrul nostru, singura opțiune TAD disponibilă este reprezentată de LCGI (începând din anul 2011). Inițierea terapiei cu LCGI în țara noastră se recomandă a fi efectuată în clinici universitare cu pregătire dedicată, cu experiență în managementul BP și al tratamentului cu LCGI. Astfel, echipe multidisciplinare cu expertiză (neurolog, gastroenterolog, psihiatru, asistent medical cu pregătire dedicată) evaluează riguros, de preferință în condiții de spitalizare continuă, fiecare pacient pentru stabilirea eligibilității pentru TAD în general și tratamentul cu LCGI în special. Identificarea "momentului optim" de inițiere a tratamentului cu LCGI este extrem de importantă, astfel încât pacientul cu BPA să beneficieze din plin și pe o perioadă îndelungată de o calitate a vieții cât mai bună, cu o inserție socio-familială adecvată, fără a fi o povară pentru familie.

##### **1.2. OBIECTIVUL STUDIULUI**

Scopul acestui studiu a fost reprezentat de identificarea profilului pacientului cu BPA eligibil pentru terapia cu LCGI. Având în vedere experiența Clinicii de Neurologie nr. 2 din Târgu Mureș în tratamentul cu LCGI, am decis evaluarea retrospectivă, pe durata a 6 ani (perioadă cuprinsă între 1 iunie 2011 și 31 mai 2017), a tuturor pacienților cu BPA (diagnosticați conform criteriilor UK Brain Bank Criteria) referiți clinicii noastre în vederea stabilirii eligibilității pentru TAD.

Criteriile de eligibilitate ale pacienților incluși în analiza noastră au fost:

- cel puțin 2 ore/zi de perioadă off, cu  $\geq 2$  episoade distincte, cu excepția akineziei matinale (early morning akinesia), atât anamnestice cât și documentate ulterior prin jurnale de 24 de ore, completate la domiciliul pacientului
- cu/fără diskinezii
- pacienți levodopa responsivi, cu cel puțin 4 prize de LD/zi

- cu diverse asocieri medicamentoase (terapii “add-on”): agoniști dopaminergici (AD), inhibitor de monoamino-oxidază de tip B (IMAO-B), inhibitor de catechol-O-metil transferază (I-COMT) și/sau amantadină.

Toți bolnavii au semnat consimțământul informat al spitalului cu privire la confidențialitatea datelor cu caracter personal, conform reglementărilor în vigoare. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, aprobarea nr. 94/19.05.2017 (<https://w.w.w.umfst.ro/universitate/comisii-de-etica/comisia-de-etica-a-cercetarii-stiintifice/avize/2017.html>). Studiul s-a desfășurat conform recomandărilor Declarației de la Helsinki. Pentru evaluarea corectă a statusului motor al pacienților am utilizat jurnale de 24 de ore (cu notarea la fiecare 30 de minute a statusului motor), în vederea aprecierii corecte, de acuratețe a tipului, duratei fiecărei complicații motorii, în paralel cu orarul de administrare al levodopei.

### **1.3. REZULTATELE STUDIULUI**

Din cei 311 pacienți examinați inițial, doar la 125 de pacienți am considerat că s-au atins limitele terapiei convenționale orale/transdermale și am considerat că sunt eligibili pentru TAD, iar din aceștia 89 au urmat procedura de PEG-J pentru instituirea terapiei cu LCGI. În urma analizei datelor am constatat că dozele și posologia LD utilizate la pacienții considerați eligibili pentru inițierea TAD au fost mai mari față de cei la care am considerat că mai pot fi controlați cu tratament conservator ajustat corespunzător. Astfel la pacienții cu doza zilnică cuprinsă între 750-1000mg/zi, divizată în cel puțin 5 prize, prezentând complicații motorii (cel puțin 2 ore de OFF/zi și/sal cel puțin o oră de diskinezie deranjantă) trebuie evaluați în vederea stabilirii indicației de TAD.

### **1.4. CONCLUZIILE STUDIULUI**

Conform datelor noastre, îndrumarea pacienților cu BPA de către medici curanți (neurologi generaliști, medici de familie) către un centru specializat în tulburări de mișcare, ar trebui luată în considerare atunci când dozele zilnice de LD sunt de cel puțin 750-1000 mg, administrate de cel puțin 5 ori/zi. În cazuri justificate (compliance deficitară, povară semnificativă a îngrijitorului, disponibilitate limitată a opțiunilor terapeutice de asociere, forme severe cu evoluție și progresie clinică rapidă etc.), chiar o posologie de 4 ori/zi recomandă această evaluare, în prezența complicațiilor motorii (cel puțin 2 ore OFF și/sau cel puțin o oră de diskinezii deranjante), care reduc semnificativ calitatea vieții și persistă în ciuda unor terapii complementare maxime.

## **Studiul II.**

### **IMPORTANȚA EVALUĂRII ACUZELOR GASTROINTESTINALE LA PACIENȚII CU BPA**

#### **2.1. MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI**

Un alt obiectiv al cercetării noastre a fost reprezentat de evaluarea acuzelor gastro-intestinale la pacienții cu BPA.

Semnele motorii caracteristice BP sunt relativ bine cunoscute, atât comunității medicale, cât și publicului larg. Simptomatologia nonmotorie, în ciuda impactului major, uneori chiar devastator asupra calității vieții, este însă frecvent neglijată, deși este prezentă încă de la debutul clinic al bolii.[198–201]

#### **2.2. METODOLOGIA GENERALĂ**

Simptomatologia gastro-intestinală a fost evaluată prin chestionare cu răspunsuri DA/NU (întrebare adresată de medicul evaluator). Chestionarul a cuprins următoarele elemente:

- tulburări de deglutiție (disfagie),
- inapetență,

- disconfort epigastric,
- meteorism,
- sațietate precoce,
- greață/nausea,
- vărsături,
- constipație.

### **2.3. REZULTATELE STUDIULUI**

Din cei 311 pacienți evaluați, 181 prezentau cel puțin un simptom care sugerează o afectare gastro-intestinală. În cadrul simptomelor gastro-intestinale cele mai frecvent întâlnite au fost constipația și meteorismul. În funcție de spectrul complicațiilor motorii, majoritatea acuzelor gastro-intestinale au fost semnificativ mai frecvent prezente la pacienții cu diskinezii și fluctuații motorii, comparativ cu cei care prezentau doar fluctuații motorii.

### **2.4. CONCLUZII**

Din analiza datelor a reieșit că asocierea dintre gastropareză și diskinezii poate fi o verigă importantă în mecanismul patogenetic al bolii Parkinson avansate. Afectarea funcției gastro-intestinale la pacienții cu BP, în special în fazele avansate de boală, este frecventă, generând prin gastropareza și evacuarea gastrică eratică fluctuații importante ale nivelului plasmatic al LD. Acestea, în paralel cu procesul neurodegenerativ nigro-striatal evolutiv, duc la apariția complicațiilor motorii. Administrarea continuă a gelului intestinal levodopa/carbidopa (LCGI) la nivelul intestinului subțire, generează niveluri plasmatice mai stabile comparativ cu administrarea orală a levodopei la pacienții cu un control suboptimal al fluctuațiilor motorii. Datele din studiile clinice randomizate și open label publicate arată că infuzia cu LCGI este eficientă și în tratamentul diskineziilor.

### **Studiul III:**

### **MANAGEMENTUL BPA CU FLUCTUAȚII MOTORII ȘI DISKINEZII SEVERE, COMPLEXE: DATE PE O COHORTĂ LARGĂ DE PACIENȚI TRATAȚI CU LCGI**

#### **3.1. MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVUL DE CERCETARE**

Administrarea continuă a gelului intestinal de levodopa/carbidopa (LCGI) la nivelul intestinului subțire generează niveluri plasmatice mult mai stabile față de administrarea orală a levodopei la pacienții cu un control suboptimal al fluctuațiilor motorii. Astfel, tratamentul cu LCGI reprezintă o opțiune terapeutică eficientă pe termen lung la pacienții cu BPA și fluctuații motorii refractare la medicația orală. [177–180] Dovezile obținute în urma studiilor clinice randomizate, respectiv open label demonstrează că infuzia LCGI este eficientă și în tratamentul diskineziilor induse de levodopa (LID) chiar în situația creșterii dozei medii zilnice de levodopa administrate intrajejunal. Beneficiul pare să fie legat de modificările farmacocineticii levodopei în condițiile livrării sale continue (terapia cu LCGI are un efect antidiskinetic substanțial și poate reprezenta o alternativă pentru pacienții cu BPA care au ca principală complicație motorie diskineziile).[250–252]

În ceea ce privește urmărirea pe termen lung a pacienților cu fluctuații motorii severe și diskinezii complexe, dizabilitante, incluzând diskineziile bifazice (DID) aflați în tratament cu LCGI, nu avem cunoștință de existența unor studii dedicate în acest sens. Astfel am considerat necesară efectuarea unei evaluări retrospective a tuturor pacienților cu BPA cu fluctuații motorii severe și diskinezii dizabilitante (diskinezii de vârf de doză, diskinezii bifazice, distonii) tratați cu LCGI aflați în evidența clinicii noastre. Rezultatele s-au concretizat sub forma studiului III al prezentei teze.

#### **3.2. MATERIAL ȘI METODĂ**

Am efectuat o evaluare retrospectivă a tuturor pacienților cu BPA prezentând fluctuații motorii severe și diskinezii dizabilitante, supărătoare (diskinezii de vârf de doză, diskinezii bifazice, distonii) tratați cu LCGI (singura opțiune TAD disponibilă în centrul nostru)

În primii 6 ani de activitate a echipei multidisciplinare din cadrul Clinicii Neurologie 2. a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Târgu Mureș. În acest studiu sunt cuprinși toți pacienții cu fluctuații motorii și diskinezii supărătoare, debilitante la care am putut documenta cel puțin 30 minute de diskinezie bifazică (DID - dyskinesia-improvement - dyskinesia) în 3 zile consecutive înainte de evaluarea finală în vederea inițierii terapiei cu LCGI. Testarea pentru demonstrarea eficacității LCGI s-a efectuat în condiții de spitalizare, sub strictă supraveghere. Calcularea dozelor estimate de LCGI (doza teoretică) s-a efectuat utilizând recomandările din literatură.[175]

După instituirea terapiei cu LCGI pacienții au fost evaluați la externare, la 6, 12 respectiv 18 luni (+/- o lună) și, desigur, ori de câte ori era nevoie. La fiecare vizită s-au consemnat modificările efectuate în schema terapeutică: medicație add-on, modificări ale dozajului LCGI și durata de administrare (ore/zi). Pentru a ușura evaluarea pacienților și cuantificarea diskineziilor, mai ales a DID, cu ocazia primei vizite am instruit bolnavii respectiv aparținătorii cu privire la recunoașterea diferitelor faze ale acestora. Astfel, pentru diferențierea diskineziilor de vârf de doză de diskineziile bifazice am introdus/folosit conceptul de on incomplet la debut (early incomplet on) cu diskinezie respectiv on incomplet tardiv (late incomplet on) cu diskinezie. Am considerat acest concept necesar, dat fiind faptul că după inițierea tratamentului continuu cu LCGI nu mai este posibilă încadrarea/recunoașterea diskineziilor în funcție de administrarea orală de LD. De asemenea, recunoașterea diskineziilor pe baza patternului „clasic” și anume predominanța la membrele superioare în cazul diskineziei de vârf de doză respectiv la membrele inferioare în cazul diskineziei bifazice poate fi frecvent dificilă.[175] La externare, respectiv la fiecare vizită pacienții au completat și o scală a Patient Global Impression of Improvement (PGI-I): pacienții își evaluau îmbunătățirea statusului motor, indiferent dacă, conform propriei judecăți, aceasta se datora în întregime tratamentului medicamentos sau nu. Astfel: 1. Foarte mult îmbunătățit, 2. Mult îmbunătățit, 3. Puțin îmbunătățit, 4. Fără modificare, 5. Minim înrăutățit, 6. Mai rău, 7. Mult mai rău.

### 3.3. REZULTATE

Din cei 311 pacienți examinați inițial doar 286 pacienți s-au prezentat la cea de a doua evaluare (vizita de includere). Dintre aceștia 125 de pacienți au fost considerați eligibili pentru TAD. Din acest lot de pacienți cu tablou clinic complex, 83 (66.4%) prezentau și diskinezii iar 43 de pacienți (34.4%) au fost încadrați în grupul cu diskinezii severe, deranjante și debilitante (pe lângă diskinezii de vârf de doză au prezentat și diskinezii bifazice respectiv unii dintre ei și distonie de sfârșit de doză) asociate cu fluctuații motorii severe. Au fost incluși în prezenta analiză doar pacienții la care am putut documenta cel puțin 30 minute de diskinezii bifazice în 3 zile consecutive înainte de vizita de includere. În urma testării eficienței LCGI pe sonda nazo-jejunală, 3 pacienți au fost considerați non-responderi (ameliorare modestă a fluctuațiilor motorii, fără efecte notabile asupra diskineziilor) iar la 40 de pacienți s-a efectuat PEG-J. Date fiind aspectele clinice complexe legate de titrarea acestor pacienți, perioada de titrare a fost mai lungă și mai dificilă și a existat o diferență substanțială între doza calculată/teoretică de LCGI ( $1232 \pm 337.6$  mg) și cea cu care pacienții au fost externați (LCGI real,  $1823 \pm 728.4$  mg)

Cei 40 de pacienți cu BPA analizați în acest lot de studiu, sunt pacienți ce prezintă complicații motorii severe, debilitante: durata medie a perioadelor de OFF este de  $4.80 \pm 1.19$  ore/zi asociate cu diskinezii de vârf de doză moderate timp de  $1.98 \pm 0.71$  ore/zi și diskinezii bifazice cu durată de  $4.05 \pm 0.69$  ore/zi. Această ultimă valoare reprezintă o sumă a perioadelor de on incomplet la debut (early incomplet on) cu diskinezie respectiv on incomplet tardiv (late incomplet on) cu diskinezie, concepte amintite anterior pentru definirea acelor perioade în care pacientul nu se află într-o stare de ON deplin, ”curat” și care, datorită faptului că pacientul se află în tratament cu LCGI nu mai pot fi recunoscute și corelate de către pacient cu orarul de administrare al LD orală. De asemenea, practica clinică arată că nu este întotdeauna posibilă identificarea diskineziilor plecând de la modelul ”clasic” descris în literatură [275] și anume predominanța diskineziilor de vârf de doză la nivelul membrelor superioare și trunchiului, respectiv predominanța la nivelul membrelor inferioare în cazul diskineziilor bifazice.

Din cei 40 de pacienți, 22 prezentau diskinezii de vârf de doză severe înainte de efectuarea PEG-J ( $1.61 \pm 0.46$  ore/zi), iar 12 pacienți aveau distonie de sfârșit de doză ( $1.83 \pm 0.94$  ore/zi). Fenomenul de freezing a fost prezent la 20 de pacienți. La evaluarea dinaintea externării (la sfârșitul titrării și după efectuarea PEG) am observat o scădere a perioadei de OFF la  $1.84 \pm 0.9$  ore/zi, care s-a asociat cu scăderea atât a diskineziilor de vârf de doză severe (din cei 22 de pacienți doar unul a mai prezentat diskinezii severe de vârf de doză aprox. 1 oră/zi) cât și a diskineziilor bifazice ( $1.5 \pm 0.78$  ore/zi). În paralel am constatat o creștere a diskineziilor moderate, ceea ce denotă o schimbare a profilului diskineziilor, fenomen menținut pe întreaga durată de evaluare de 18 luni. Acest fenomen, după cunoștința noastră, nu a fost încă descris în literatură. În concluzie, considerăm că îmbunătățirea rezultată din scăderea perioadelor de OFF și creșterea perioadelor de ON cu diskinezii nesupărătoare (chiar dacă am constatat schimbarea profilului diskineziilor așa cum am arătat mai sus) este consistentă și de durată.

În ceea ce privește dozele zilnice de LCGI recomandate, în prezent nu există studii privind siguranța și eficiența utilizării dozelor mari de LCGI ( $\geq 2000$  mg/zi), iar informațiile legate de utilizarea dozelor mari sunt limitate. În lotul de pacienți evaluați de noi, 17 pacienți au primit  $\geq 2000$  mg LD/zi, iar dozele reale de LCGI la externare au fost mai mari decât cele teoretice. Incidența efectelor adverse la acești pacienți a fost comparabilă cu datele din literatură. Concluziile acestui studiu sunt că pacienții cu BPA și diskinezii complexe necesită o abordare terapeutică specială și trebuie testați/titrați în condiții de spitalizare continuă, dozele și durata zilnică de administrare a LCGI asociată cu o medicație add-on adaptată corect oferă o îmbunătățire a simptomatologiei și a calității vieții pacienților cu BPA care necesită TAD. Sunt necesare studii clinice ținute pentru a evalua felul în care se modifică profilul diskineziilor sub tratament cu LCGI și a identifica posibile strategii de îmbunătățire a calității vieții acestor pacienți și care astfel să crească eficiența și siguranța administrării LCGI.

Un aspect deosebit de important este reprezentat de tratamentul diskineziilor complexe cu LCGI respectiv modificarea profilului acestora în urma tratamentului de stimulare dopaminergică continuă. După cunoștințele noastre, această tendință de schimbare a caracterului diskineziilor observată nu este descrisă în literatură. Considerăm că aprofundarea acestui fenomen oferă direcții noi de cercetare legate de mecanismele fiziopatologice care stau la baza producerii diskineziilor respectiv poate influența opțiunile de tratament ulterioare. Este interesant de evaluat dacă această schimbare necesită măsuri terapeutice suplimentare (din arsenalul terapeutic disponibil la ora actuală) care pe lângă îmbunătățirea calității vieții pacienților, să crească eficiența și siguranța administrării pe termen lung a tratamentului cu LCGI.

### **3.4. CONCLUZIILE STUDIULUI**

1. Pacienții cu BPA și diskinezii complexe necesită evaluări multidisciplinare repetate, care presupun urmărirea îndeaproape a pacientului, pentru o definire cât mai precisă a subtipurilor de diskinezie.
2. Strategia terapeutică este una complexă, evaluarea eligibilității pentru TAD este de preferat să se facă în condiții de spitalizare continuă (testare/titrare/PEG-J).
3. Dozele și durata zilnică de administrare a LCGI asociată cu o medicație de asociere adaptată corect, oferă o ameliorare a simptomatologiei și a calității vieții pacienților cu BPA și diskinezii complexe considerați responderi la LCGI.
4. Este nevoie de studii clinice ținute pentru a evalua felul în care se modifică profilul diskineziilor sub tratamentul cu LCGI și dacă această schimbare necesită măsuri terapeutice suplimentare, care pe lângă îmbunătățirea calității vieții pacienților, să crească eficiența și siguranța administrării pe termen lung a terapiei.

## **Studiul IV:**

### **Factorii care pot conduce la discontinuarea tratamentului cu LCGI**

#### **4.1. MOTIVAȚIA STUDIULUI ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII**

Ultimul studiu al tezei urmărește identificarea factorilor ce pot conduce la discontinuarea tratamentului cu LCGI. În acest sens am analizat datele tuturor cazurilor de discontinuare survenite din rândul celor 204 pacienți cu BPA la care s-a inițiat terapia cu LCGI până la finele anului 2018, în două centre universitare din România cu un rulaj mare de pacienți: Timișoara (TM, 90 pacienți) și Târgu Mureș (MS, 114 pacienți). Ambele centre sunt clinici universitare cu caracteristici comparabile:

- au experiență consistentă în terapia cu LCGI,
- au o medie de 9-10 inițieri/an,
- lucrează după aceleași protocoale,
- au echipe multidisciplinare cu pregătire dedicată,
- beneficiază de același sistem de îngrijiri la domiciliu dedicat,
- testarea și inițierea terapiei cu LCGI se face în condiții de spitalizare continuă.

Ambele centre au avut însumat un număr de 43 de pacienți discontinuați din care 33 de cazuri prin decesul pacienților (stop cardiac, accident vascular, neoplazie, infarct intestino-mezenteric, pneumonie, deteriorarea stării generale).

#### **4.2. REZULTATE**

Din cei 204 pacienți înrolați, 43 de pacienți au discontinuat terapia LCGI (20 de femei și 23 de bărbați).

În primul an de inițiere, au discontinuat tratamentul 13 pacienți:

- 6 pacienți au decedat (3 prin stop cardiac, 2 prin accident vascular și un caz de embolie pulmonară)
- 1 pacient a prezentat psihoză acută severă
- 1 pacient a prezentat repetate dislocări ale sondei intestinale (în istoric rezecție gastrică)
- 1 caz de hipotensiune arterială ortostatică severă
- 4 pacienți cu complianță deficitară/pierderea suportului familial

Existența unui membru al familiei implicat și dedicat în susținerea/îngrijirea pacientului aflat în tratament cu levodopa/ carbidopa gel intestinal cu administrare continuă este un aspect extrem de important. În procesul de selecție al pacienților "candidați" pentru LCGI, implicarea și instruirea corespunzătoare a unui membru al familiei în manipularea pompei și recunoașterea corectă a fluctuațiilor motorii sunt etape esențiale. Deși pacienții urmează un proces de selecție riguros, participă la repetate evaluări în clinică, este dificil de anticipat eventuala pierdere a suportului familial. Deși 18 pacienți au prezentat complicații imediat post-PEG și 17 pacienți au avut complicații legate de sistemul de tubulatură, acestea au fost de severitate ușoară/medie și nu au necesitat discontinuarea tratamentului. Durata medie a terapiei cu LCGI a fost de 21,56 luni (minimum 0,5 luni, maxim 60 de luni), dar dacă excludem cele 4 cazuri de complianță deficitară, durata tratamentului crește la 25,96 de luni (minim 4, maxim 60 de luni). Trebuie menționat că terapia cu LCGI este recomandată pe durata a 16-18 ore/zi, deși în cazuri severe pacienții pot avea nevoie de tratament continuu, 24/24 ore. Motivele pentru care se poate utiliza pompa și pe durata nopții, sunt cazurile cu akinezie severă nocturnă sau matinală, simptome nonmotorii importante, diskinezii severe etc. În ceea ce privește efectele adverse, polineuropatia confirmată prin studiu electrofiziologic a fost prezentă în 32,5 % din pacienții care au discontinuat tratamentul (14/43) și de doar 11,18% (18/161) la cei care au continuat terapia cu LCGI. În această ultimă categorie menționăm un caz de polineuropatie acută hiperalgică, care s-a ameliorat după tratament simptomatic și nu a necesitat discontinuarea terapiei cu Duodopa®.

În 15 cazuri nu am avut la dispoziție electroneurografia, ne-am bazat doar pe chestionarea verbală, care nu a pus în evidență simptome sugestive de polineuropatie.

Unul din factorii predictivi ai mortalității la pacienții aflați în tratament cu LCGI pe lângă vârstă și comorbidități ar putea fi reprezentat de un scor MMSE < 26 înainte de inițierea terapiei. Cei mai frecvenți factori predictivi ai discontinuării tratamentului cu LCGI sunt reprezentați de complicațiile legate de sistemul de administrare, lipsa de eficiență a tratamentului, așteptările nerealiste din partea pacientului și a aparținătorilor, manifestările psihotice recurente în ciuda tratamentului antipsihotic, agravarea diskineziilor, polineuropatia severă. Rata de discontinuare în lotul nostru de studiu a fost de 21%, o rată scăzută/rezonabilă comparativ cu datele din literatură. Concluziile acestui studiu sunt că definirea profilului pacientului cu BPA care ar beneficia la maxim de pe urma tratamentului cu LCGI și identificarea momentului optim de inițiere a terapiei sunt foarte importante. De asemenea, existența unui aparținător (caregiver) bine instruit și implicat, alături de asigurarea unui sistem aftercare, sunt vitale pentru menținerea pe termen lung a beneficiilor terapiei cu LCGI. Din datele noastre reiese că un stadiu mai sever al bolii și deteriorarea cognitivă semnificativă în momentul inițierii, respectiv asocierea polineuropatiei pot fi considerați factori predictivi pentru discontinuare.

#### **4.3. CONCLUZII**

1. Experiența acumulată de-a lungul anilor a dus la creșterea beneficiului pe termen lung și implicit limitarea discontinuării tratamentului cu LCGI.
2. Definirea profilului pacientului cu BPA care ar beneficia la maxim de pe urma tratamentului cu LCGI este foarte importantă, precum și identificarea momentului optim de inițiere a terapiei.
3. Considerăm că un aparținător implicat și bine instruit, alături de asigurarea unui sistem de aftercare/îngrijiri la domiciliu, sunt vitale pentru menținerea pe termen lung a beneficiilor terapiei cu LCGI.
4. Sunt necesare studii prospective ținute pentru a confirma dacă aspectele considerate de noi (un stadiu mai sever al bolii și deteriorarea cognitivă semnificativă în momentul inițierii, respectiv asocierea polineuropatiei) pot fi considerate factori predictivi pentru discontinuare.

## **CONCLUZII FINALE**

Din studiile efectuate în prezenta lucrare, se conturează următoarele concluzii finale:

1. Pacienții cu BPA pot avea o varietate largă de simptome și complicații care, asemănător eficienței terapeutice, se pot manifesta diferit. Astfel, practica cotidiană a demonstrat că la ora actuală este imposibilă utilizarea unui singur set rigid de criterii pentru stabilirea eligibilității pentru TAD.
2. Primul consens al experților (cel care ulterior a devenit “regula 5-2-1”) și care stipulează că dacă în ciuda administrării de 5 prize de LD, pacientul prezintă cel puțin 2 ore de OFF și /sau 1 oră de diskinezie supărătoare, trebuie luate în calcul utilizarea TAD, este o modalitate relativ simplă și ușor de aplicat. Practica clinică cotidiană a demonstrat însă că, pacienții cu BPA care ajung în final să fie selectați pentru opțiunile TAD disponibile sunt într-un stadiu clinic mai avansat.
3. Pacienții la care am considerat că nu s-au atins limitele tratamentului conservator au avut o medie de  $2.8 \pm 0.8$  ore OFF în timp ce pacienții considerați eligibili pentru TAD aveau  $4.7 \pm 1.1$  ore OFF (cu o medie de  $3.62 \pm 1.3$  ore pentru întreg grupul de pacienți evaluați).

4. Evaluarea utilizării tratamentului de substituție în BPA a arătat că dozele LD utilizate sunt la limita inferioară a intervalului terapeutic care se conturează conform datelor din literatură, însă utilizarea opțiunilor terapeutice de asociere (AD, IMAO-B, I-COMT respectiv amantadină) este semnificativ mai frecventă. Este dificil de apreciat dacă nevoia de utilizare a unor formule terapeutice “mai sofisticate” și implicit o oarecare tendință de “întârziere” în implementarea TAD se datorează reticenței pacienților/aparținătorilor și/sau a medicilor curanți. Totodată e dificilă și evaluarea impactului asupra eficienței pe termen lung a diferitelor opțiuni TAD.
5. Considerăm că îndrumarea pacienților cu BPA către un centru specializat în tulburări de mișcare trebuie luată în considerare atunci când dozele zilnice de LD sunt de cel puțin 750-1000 mg, administrate de cel puțin 5 ori/zi sau, în cazuri justificate, chiar de 4 ori/zi (compliance deficitară, povară semnificativă a îngrijitorului, disponibilitate limitată a opțiunilor terapeutice add-on, forme severe cu evoluție și progresie clinică rapide), dacă în ciuda utilizării terapiilor complementare maxime, persistă complicații motorii care reduc semnificativ calitatea vieții (cel puțin 2 ore OFF și/sau cel puțin o oră de diskinezii severe).
6. Evaluarea și încadrarea corespunzătoare a simptomelor gastro-intestinale la pacienții cu boala Parkinson trebuie să fie parte integrantă a examinării de rutină, dar este obligatorie în centrele de expertiză.
7. Profilul gastro-intestinal al pacienților cu boala Parkinson, dar mai ales în stadiul avansat, trebuie determinat într-o abordare multidisciplinară. Asocierea dintre gastropareză și diskinezii pare să fie o verigă importantă în procesele patofiziologice complexe din boala Parkinson avansată, care trebuie clarificată în studii clinice țintite.
8. Tratamentul cu LCGI poate fi o opțiune fezabilă și la pacienți cu BPA și diskinezii complexe (diskinezii de vârf de doză, diskinezii bifazice și distonii de sfârșit de doză). Este nevoie de studii clinice țintite pentru a evalua schimbarea în profilul diskineziilor observată sub tratamentul cu LCGI și dacă aceasta obligă la măsuri terapeutice suplimentare, care pe lângă îmbunătățire calității vieții bolnavilor, să crească eficiența și siguranța administrării pe termen lung a tratamentului cu LCGI.
9. Este foarte importantă definirea profilului pacientului cu BPA (atât din punct de vedere al complicațiilor motorii cât și nonmotorii), care ar beneficia la maxim de pe urma tratamentului cu LCGI, precum și identificarea momentului optim pentru inițierea terapiei.
10. Sunt necesare studii prospective țintite pentru a confirma dacă aspectele considerate de noi (un stadiu mai sever al bolii și deteriorarea cognitivă prezentă la momentul inițierii, respectiv apariția polineuropatiei) pot fi considerate factori predictivi pentru discontinuarea terapiei.

## CONSIDERAȚII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Boala Parkinson, cea mai frecventă boală neurodegenerativă după boala Alzheimer, rămâne o problemă și în același timp o provocare de sănătate publică. Încă din 1961, de la introducerea sa în terapia BP, levodopa rămâne în continuare "gold standardul" tratamentului, eficient în toate fazele de evoluție a bolii. Prezintă însă o serie de dezavantaje legate de farmacocinetica și farmacodinamica sa dezavantajoasă (timp de înjumătățire scurt, absorbție intestinală și penetrarea barierei hemato-encefalice prin mecanisme active competitive). Toate acestea, în timp, pe măsura creșterii pierderii celulare nigrostriatale (pierzându-se capacitatea de stocare și de eliberare a dopaminei în fanta sinaptică) vor genera o stimulare pulsatilă a receptorilor dopaminergici. Consecința acestora va fi un proces de "maladaptare" pre- și postsinaptică la nivelul neuronilor nigrostriatali, dând naștere complicațiilor motorii și nonmotorii.[285] În același timp tulburările gastro-intestinale, mai ales gastropareza (manifestare nonmotorie frecventă în fazele avansate ale bolii) întârzie absorbția intestinală a levodopei (locul de elecție pentru acest proces fiind localizat în prima porțiune a intestinului subțire), contribuind la apariția/menținerea complicațiilor motorii.

În stadiile avansate de boală (advanced Parkinson's disease, APD), complicațiile motorii pot deveni severe, potențial dizabilitante: fluctuații motorii și mișcări involuntare anormale (diskinezii, distonii), care nu mai pot fi tratate cu medicația antiparkinsoniană convențională orală/transdermală optimizată. [143,156,157] Agravarea progresivă a simptomatologiei parkinsoniene are un impact major asupra calității vieții pacienților (QoL), a capacității de muncă și a încrederii de sine, generând o încărcătură psihosocială/stigmă socială. În acest stadiu se iau în considerare opțiunile terapeutice invazive (device-aided therapies, DAT). Administrarea continuă de levodopa sub forma de gel intestinal (LCGI) a demonstrat nu doar o îmbunătățire semnificativă a statusului motor și a capacității pacienților de a-și desfășura activitățile cotidiene (ADL), dar ameliorează și simptomele nonmotorii și îmbunătățește calitatea vieții acestora.[177,178,180]

Originalitatea lucrării de față constă în faptul că oferă o imagine amplă și detaliată asupra pacientului cu BPA eligibil pentru LCGI, atât din perspectiva caracteristicilor clinice dar mai ales din perspectiva strategiilor terapeutice în condițiile particularităților regionale și naționale. De asemenea teza este focusată pe managementul complicațiilor motorii, cu precădere al diskineziilor complexe, un grup de complicații mai puțin studiat în literatură, respectiv studierea factorilor care, în condițiile specifice din țara noastră, pot duce la discontinuarea tratamentului cu LCGI. Este de menționat o dată în plus faptul că în România un număr de preparate cu LD și unele terapii de asociere (safinamida, opicapona, amantadina cu eliberare prelungită, injecțiile subcutanate cu apomorfina pentru episoadele bruște de off) cu indicație în tratamentul fazelor mai avansate de BP, nu sunt înregistrate în România, precum și faptul că singura opțiune TAD disponibilă în regiunea noastră este LCGI. Din publicațiile noastre anterioare (citate în teză) reiese că strategiile terapeutice utilizate în clinica noastră sunt în concordanță cu datele din literatură. Prin urmare, credem că toți acești factori, considerați în ansamblu, reflectă limitările, provocările și dificultățile în managementul pe termen lung al tratamentului cu LCGI în BPA nu numai la nivelul României, ci probabil și la nivel central- și est-european.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. De Lau L.M.L., Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;2:525-35.
2. Dezsí, L., Vecsei L. Monoamine oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16:425-39.
3. Schapira AHV., Emre M., Jenner P., et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2009;16(9):982-9.
4. Ferreira JJ., Katzenschlager R., Bloem BR., et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):5-15.
5. Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68(5):384-6.
6. Charvin, D., Medori, R., Hauser RA. Therapeutic strategies for Parkinson's disease: beyond dopaminergic drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(11):804-22.
7. Olanow, C.W., Agyd, Y., Mizuno, Y. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current controversies. *Mov Disord.* 2004;19(9):997-1310.
8. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis MM., et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(3):399-406.
9. Coelho M., Ferreira J. Late-stage Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(8):435-42.
10. Goetz, C. G., Stebbins, G. T., Blasucci LM. Differential progression of motor impairment in levodopa- treated Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15:479-84.
11. Hinnell C., Hurt CS., Landau S., et al. Nonmotor versus motor symptoms: How much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2012;27(2):236-41.
12. Krüger R, Klucken J, Weiss D, et al. Classification of advanced stages of Parkinson's disease: translation into stratified treatments. *J Neural Transm.* 2017;124(8):1015-27.
15. Lees AJ, Tolosa E OC. Four pioneers of L-dopa treatment. *Mov Disord.* 2015;30(1):19-36.
16. Wolters EC. Non-motorextranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Prakinsonism Relat Disorders.* 2009;15(3):6-12.
17. Remz, P., Doder, M., Lees, A. et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005;128(6):1314-22.
143. Titova N., Martinez-Martin P., Katunina E., et al. Advanced Parkinson's or „complex phase” Parkinson's disease? Re-evaluation is needed. *J Neural Transm.* 2017;124:1529-37.
156. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord.* octombrie 2015;21(10):1133-44.
157. Krüger R., Hilker R., Winkler R., et al. Advanced stages of PD: interventional therapies and related patient-centered care. . *Jof Neural Trans.* ianuarie 2016;123:31-43.
175. Tomlinson CL., Stowe R., Patel S., et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. . *Mov Disord.* 15 noiembrie 2010;25(15):2649-53.
177. Antonini A., Poewe W., Chaudhuri KR., et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. decembrie 2017;45:13-20. Valabil la: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802017303504>
178. Olanow CW., Kieburtz K., Odin P., et al. LCIG Horizon Study Group. 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.* februarie 2014;13(2):141-9.

179. Băjenaru O., Ene A., Popescu BO., et al. The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. . J Neural Transm. aprilie 2016;123(4):407-14.
180. Juhász A., Aschermann Z., Ács P., et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study. Park Relat Disord. aprilie 2017;37:79-86.
198. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. Mov Disord. 2010;25(6):704-9.
199. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? Mov Disord. 2010;25(15):2493-500.
200. Lucza T., Karádi K., Komoly S., et al. Neurocognitive disorders in Parkinson's disease. . Orv Hetil. 2015;155:915-26.
201. Kincses P., Kovács N., Karádi K., et al. Critical issues of the biopsychosocial treatment of Parkinson's disease. . Orv Hetil. 2015;156:472-8.
250. Timpka J, Fox T, Fox K, et al. Improvement of dyskinesias with l-dopa infusion in advanced Parkinson's disease. Acta Neurol Scan. iunie 2016;133(6):451-8.
251. Antonini A, Fung VSC, Boyd JT, et al. Effect of levodopa- carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. Mov Disord. 28 aprilie 2016;31(4).
252. Lopiano L, Modugno N, Marano P, et al. Motor and non-motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel: final results of the GREENFIELD observational study. J Neurol. 27 septembrie 2019;266(9).
275. Espay AJ, Morgante F., Merola A., et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. Ann Neurol. decembrie 2018;84(6):797-811.
285. Cenci, M.A., Ohlin, K.E., Odin P. Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2011;10(6):670-84.