

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000641

罗替戈汀透皮贴剂治疗帕金森病疗效及安全性系统评价

周长青¹, 高 唱¹, 陈亚兰², 彭国光²

(1. 重庆市璧山区人民医院神经内科, 重庆 402760; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:运用 Meta 分析的方法, 系统评价罗替戈汀透皮贴剂在帕金森病(Parkinson's disease, PD)中的有效性、耐受性和安全性。**方法:**系统地检索 PubMed, Cochrane 图书馆, EMBASE 和 Web of Knowledge 等数据库有关罗替戈汀透皮贴剂治疗 PD 的随机对照试验, 采用 Rev Man 5.1 软件对数据进行分析。**结果:**(1)共纳入 7 个随机对照研究, 1 969 例患者。(2)Meta 分析结果显示:①有效性:罗替戈汀透皮贴剂在减少统一帕金森病评估量表 II 部分评分($WMD=-1.69, 95\%CI=-2.18$ to $-1.19, P=0.000$)和 III 部分评分($WMD=-3.86, 95\%CI=-4.86$ to $-2.86, P=0.000$)上均优于安慰剂。②耐受性:罗替戈汀透皮贴剂较安慰剂不增加患者总的退出风险($RR=0.88, 95\%CI=0.64\sim1.21, P=0.44$), 但增加患者因为不良事件退出的风险($RR=1.82, 95\%CI=1.29\sim2.59, P=0.000$)。③安全性:罗替戈汀透皮贴剂较安慰剂增加局部皮肤反应($RR=2.77, 95\%CI=2.23\sim3.43, P=0.000$)、呕吐($RR=6.15, 95\%CI=2.88\sim13.13, P=0.000$)及异动症($RR=2.52, 95\%CI=1.47\sim4.32, P=0.000$)的发生风险。**结论:**罗替戈汀透皮贴剂能有效的控制 PD 患者的症状, 但也增加了局部皮肤反应等不良事件的发生风险。

【关键词】罗替戈汀透皮贴剂; 帕金森病; 系统评价**【中图分类号】**R742.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-09-25

Efficacy and safety of rotigotine transdermal patch for Parkinson's disease: a systematic review

Zhou Changqing¹, Gao Chang¹, Chen Yalan², Peng Guoguang²

(1. Department of Neurology, People's Hospital of Bishan District; 2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy, tolerability, and safety of rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease. **Methods:** The PubMed, Cochrane Library databases, EMBASE, and Web of Knowledge were searched for the randomized clinical trial(RCT) of rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease. RevMan 5.1 software was used to analyze the data. **Results:** (1) Seven large-scale RCTs, involving 1 969 patients were included in this meta-analysis. (2) The results showed: ① Efficacy: compared with placebo, the use of rotigotine resulted in greater improvement in UPDRS II score($WMD=-1.69, 95\%CI=-2.18$ to $-1.19, P=0.000$) and III score($WMD=-3.86, 95\%CI=-4.86$ to $-2.86, P=0.000$). ② Tolerability: no difference was found in overall withdrawals($RR=0.88, 95\%CI=0.64$ to $1.21, P=0.44$), but rotigotine was associated with a significantly higher rate of withdrawals due to adverse events($RR=1.82, 95\%CI=1.29$ to $2.59, P=0.000$). ③ Safety: rotigotine was associated with a significantly higher rate of application site reactions($RR=2.77, 95\%CI=2.23$ to $3.43, P=0.000$), vomiting($RR=6.15, 95\%CI=2.88$ to $13.13, P=0.000$), and dyskinesia($RR=2.52, 95\%CI=1.47$ to $4.32, P=0.000$) compared with placebo. **Conclusion:** The use of rotigotine can reduce the symptoms of PD. However, rotigotine is also associated with a higher incidence of adverse events, especially application site reactions.

【Key words】rotigotine transdermal patch; Parkinson's disease; systematic review

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经系统常见的变性疾病, 其主要临床表现为静止性震

颤、肌强直、动作迟缓和姿势异常。左旋多巴一直被认为是治疗 PD 最有效的药物, 然而, 治疗后期出现的运动并发症(症状波动和异动症)往往影响其疗效^[1-3]。目前认为其发生机制与歇性的给药引起非生理性、脉冲样多巴胺能刺激和无规律的胃肠吸收等因素有关^[4]。

作者介绍: 周长青, Email: changqing_zhou@163.com,

研究方向: 神经变性疾病、脑血管疾病相关循证医学。

通信作者: 彭国光, Email: penwan233@sina.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150519.2129.010.html>

(2015-05-19)

罗替戈汀透皮贴剂是一种非麦角类多巴胺受体激动剂,目前已被制成透皮贴剂^[5]。每天一贴能提供持续 24 h 稳定的血药浓度^[6-8],而且在临床上患者具有较高的依从性^[9]。其非口服给药途径尤其适合于具有吞咽困难的患者和择期手术的患者^[10]。近年来,进行了一系列随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)来评估其在 PD 中的疗效,但有的研究得出了罗替戈汀透皮贴剂并不优于安慰剂的结论^[11]。更重要的是,在临床使用中还发现,贴剂上有罗替戈汀雪花状晶体的形成^[12]。正是因为这个事件,美国 FDA 在 2008 年吊销了罗替戈汀透皮贴剂的市场授权,但部分欧洲国家通过冷链储存系统仍在继续使用该制剂。因此,本研究运用 Meta 分析的方法,合并了目前(截止 2014 年 5 月 10 日)所有关于罗替戈汀透皮贴剂的 RCT 结果,评价其在 PD 中的有效性、耐受性和安全性,为其在 PD 临床中的应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

系统性地检索 PubMed/Medline、Cochrane 图书馆、Embase、Web of Knowledge、中国知网、中国生物医学数据库、万方数据库、维普数据库。无语言限制,时间截止 2014 年 5 月 10 日。以“rotigotine transdermal patch”,“Parkinson's disease”,“randomized controlled trial”为检索词,采用自由词与主题词相结合的检索方式。对检索到的文献进行参考文献回溯性检索。此外,还对临床试验报告和综述中的参考文献进行检索。如果文献中没有研究所需的相关资料,通过邮件向作者联系,尽量获取。

1.2 文献选择

文献纳入标准:(1)研究类型为随机对照试验;(2)研究对象为临床诊断的 PD 患者;(3)干预措施包括试验组的罗替戈汀透皮贴剂与对照组的安慰剂;(4)研究指标:以统一帕金森病评估量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)评分评价有效性;以试验中退出人数评估耐受性;以至少在 3 个研究中报道了的不良事件评价安全性。文献排除标准:(1)重复发表;(2)以健康自愿者为对象的 I 期临床试验;(3)没有可用效应指标数据的研究;(4)若同一研究存在多篇不同试验周期的报道,非试验周期最长的研究。

1.3 效应指标

效应指标包括:(1)主要效应指标。①有效性:UPDRS II 部分评分、III 部分评分;②耐受性:因为不良事件退出的人数;③安全性:局部皮肤反应的发生人数。(2)其他效应指标。

①有效性:UPDRS II 和 III 部分评分总和(II+III);②耐受性:总的退出人数;③安全性:除局部皮肤反应外的其他不良事件发生人数。

1.4 资料提取

由 2 名研究者用预先设计好的表格独立提取资料,当两者意见存在分歧时,通过与第 3 个研究者讨论解决。提取文献中的以下资料:基本信息包括标题、第一作者的姓名、发表年份等;研究特征:试验设计类型、患者基本特征、样本量、治疗药物等;效应指标。若文献中的资料不全,通过邮件与作者联系补充。若同一试验存在多篇不同试验周期的报道,提取试验周期最长报道中的数据,其他报道必要时做数据的补充。

1.5 文献质量评价

按照 Jadad^[13]的标准进行文献方法学质量评价:①随机:若描述了具体的随机方法,如计算机随机等,而且方法正确,则评 2 分;若文献中只提及“随机分配”或者“随机”,而未描述具体的方法,则评 1 分;②盲法:若采用双盲,则评 2 分;若只描述为“盲法”或采用单盲,则评 1 分;③随访:若文献中描述了失访和退出的具体情况,则评 1 分。总分为 3 项之和。1~2 分为是低质量文献,3~5 分为高质量文献。

1.6 统计学分析

1.6.1 效应量选择 本研究使用标准的 Meta 分析方法对每个纳入的研究结果进行合并。本研究中的有效性指标(UPDRS 评分)为持续变量资料,计算其权重均数差(weighted mean difference, WMD)和 95%可信区间(confidence interval, CI);退出人数和不良事件为二分类变量资料,计算其相对危险度(relative risk, RR)和 95%可信区间。

1.6.2 异质性分析 统计学异质性采用 I^2 和 P 值来检查。如果 $P < 50\%$, $P > 0.1$ 提示无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析。如果 $P > 50\%$, $P < 0.1$ 提示有统计学异质性,则采用随机效应模型进行分析。异质性明显时对其进行说明。

1.6.3 亚组分析和敏感性分析 按照早期 PD(同时未使用左旋多巴)和晚期 PD(同时使用左旋多巴)对所有效应指标进行亚组分析。对同时招募了早期和晚期 PD 患者的研究进行敏感性分析。

1.6.4 统计软件 采用 Cochrane 协作网所提供的 Rev Man 5.1 软件进行统计分析,采用 Prism 软件进行作图。

2 结果

2.1 纳入研究基本情况

文献检索各数据库最初共获得 86 篇潜在的文献。参照纳入与排除标准,通过阅读题目和摘要排除明显不相关的文献 73 篇。对剩余的 13 篇文献查找全文,通过阅读全文进一步排除 6 篇文献。最终,7 个多中心、双盲、III 期、随机对照研究^[14-20],共 1 969 例 PD 患者纳入本系统评价,其中罗替戈汀透皮贴剂组 1 302 人,安慰剂组 667 人。文献检索流程见图 1。

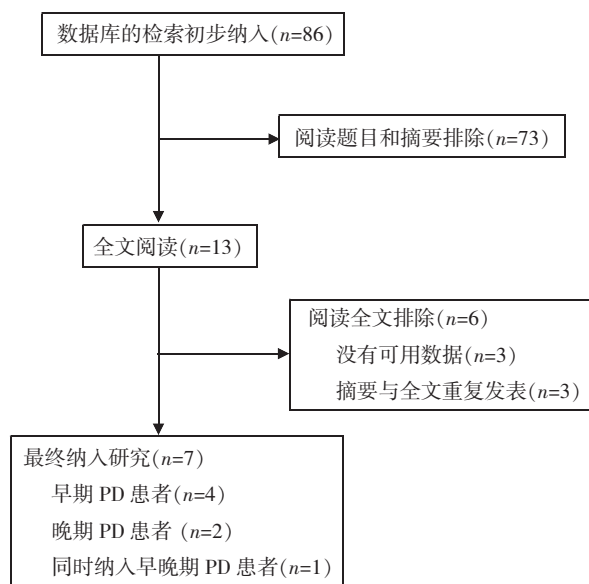


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Flow diagram of literature search and selection process

在纳入的文献中,4篇^[14-17]是早期 PD 患者的研究,2篇^[18-19]是晚期 PD 患者的研究,1篇^[20]是同时招募了早期和晚期 PD 患者的研究。在早期 PD 的研究中^[14-17],患者均未同时服用左旋多巴;在晚期 PD 的研究中^[18-19],患者均同时服用左

旋多巴;在同时招募晚期和早期 PD 的研究中^[20],患者可同时服用左旋多巴,但伴随的左旋多巴治疗在试验期间维持不变。其他一般情况见表 1。纳入研究治疗评价发现,1 个研究^[17] Jadad 评分为 3 分,1 个研究^[15] Jadad 评分为 4 分,其余文献^[14, 16, 18-20]评分均为 5 分。

2.2 有效性分析

所有纳入的 7 篇文献均使用了 UPDRS 评分来比较罗替戈汀透皮贴剂与安慰剂间的疗效差异(表 2)。4 个研究^[15, 18-20] (n=1105)评估了 UPDRS II 部分和 III 部分评分,Meta 分析结果显示罗替戈汀透皮贴剂较安慰剂明显减少了 II 部分评分 (WMD=-1.69, 95%CI=-2.18~-1.19;图 2)和 III 部分评分 (WMD=-3.86, 95%CI=-4.86~-2.86;图 3),差异有统计学意义 (P=0.000)。4 个研究^[14-17] (n=1021)评估了 UPDRS II 部分和 III 部分评分总和,Meta 分析结果显示罗替戈汀透皮贴剂较安慰剂明显减少了 II 部分和 III 部分评分总和 (WMD=-4.47, 95%CI=-5.67~-3.27),差异有统计学意义 (P=0.000)。

2.3 耐受性分析

纳入的 6 个研究^[14-16, 18-20]报道了试验期间总的退出人数,Meta 分析结果显示罗替戈汀透皮贴剂组与安慰剂组间差异无统计学意义 (RR=0.88, 95%CI=0.64~1.21, P=0.44),但出现了明显的异质性 (P=0.037, I²=57.7%)。此异质性被解释为由 Poewe 等的研究^[19]所致。在 Poewe 等的研究^[19]中,从安慰剂组

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 The main characteristics of the included randomized controlled trails

研究名称	PD 分期	样本量		平均年龄 (Y)		男性比例 (%)		干预措施 ^a		随访时间	Jadad 得分	报道指标 ^b
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
PSG 2003 ^[14]	早期	195	47	61	62	67	49	罗替戈汀	安慰剂	11周	5	③④⑤
Jankovic 2007 ^[15]	早期	181	96	62	65	68	60	罗替戈汀	安慰剂	27周	4	①②③④⑤
Giladi 2007 ^[16]	早期	215	118	61	60	55	58	罗替戈汀	安慰剂	37周	5	③④⑤
Mizuno 2013 ^[17]	早期	90	90	52	52	38	42	罗替戈汀	安慰剂	12周	3	③⑤
LeWitt 2007 ^[18]	晚期	229	120	66	66	65	62	罗替戈汀 +LD	安慰剂 +LD	29周	5	①②④⑤
Poewe 2007 ^[19]	晚期	201	100	64	65	66	71	罗替戈汀 +LD	安慰剂 +LD	23周	5	①②④⑤
Trenkwalder 2011 ^[20]	早晚	191	96	65	64	64	64	罗替戈汀 ± LD	安慰剂 ± LD	12周	5	①②④⑤

注:a, ± LD 指患者在试验期间可以同时使用左旋多巴治疗,也可不使用;b,①UPDRS II 评分,②UPDRS III 评分,③UPDRS II + III 评分,④退出人数,⑤不良事件

表 2 有效性和安全性结果的亚组分析

Tab.2 Efficacy and tolerability results of subgroup analyses

Items	早期+晚期 PD			早期 PD			晚期 PD		
	研究数量	WMD/RR (95%CI)	P	研究数量	WMD/RR (95%CI)	P	研究数量	WMD/RR (95%CI)	P
UPDRS II 评分 ^a	4	-1.69 (-2.18, -1.19)	32%	1	-1.31 (-2.16, -0.46)	N/A	2	-2.37 (-3.19, -1.55)	0%
UPDRS III 评分 ^a	4	-3.86 (-4.86, -2.86)	0%	1	-3.96 (-5.74, -2.18)	N/A	2	-4.37 (-5.98, -2.75)	0%
UPDRS II + III 评分 ^a	4	-4.47 (-5.67, -3.27)	0%	4	-4.47 (-5.67, -3.27)	0%	N/A	N/A	N/A
总的退出人数	6	0.88 (0.64, 1.21)	58%	3	1.12 (0.84, 1.47)	0%	2	0.69 (0.29, 1.61)	86%
因为不良事件退出的人数	6	1.82 (1.29, 2.59)	22%	3	2.72 (1.57, 4.70)	0%	2	1.40 (0.82, 2.37)	6%

注:a, UPDRS II、III 部分评分除 Trenkwalder 等的研究^[20]为末期评估外,其他研究均为开期评估

中退出的患者较从罗替戈汀透皮贴剂组从退出的患者多 (25.74% versus 11.27%)。患者因为各种原因从试验中退出, 在 Poewe 等的研究^[19]中, 安慰剂组比从罗替戈汀透皮贴剂组有更多的患者因为治疗效果不满意和撤出知情同意 (14.85% versus 5.39%)。这可能与除左旋多巴外, 安慰剂组比罗替戈汀透皮贴剂组同时使用了更少的抗 PD 药物有关 (43% versus 52%)。当排除 Poewe 等的研究^[19]后, 没有发现异质性 ($P=0.61, I^2=0\%$), 重新进行 Meta 分析显示罗替戈汀透皮贴剂组与安慰剂组间差异仍没有统计学意义 ($RR=1.03, 95\%CI=0.83\sim1.27; P=0.80$)。

纳入的 6 个研究^[14-16, 18-20]报道了试验期间因为不良事件退出的人数, 罗替戈汀透皮贴剂组中发生率为 11.4% (139/1 215), 而安慰剂组中发生率为 6.4% (37/577)。罗替戈汀透皮贴剂组较安慰剂组增加了患者因为不良事件退出的风险 ($RR=1.82, 95\%CI=1.29\sim2.59$; 图 4), 差异有统计学意义 ($P=$

0.000)。

2.4 安全性分析

纳入的 7 个研究^[14-20]均报道了发生率大于 5% 的不良事件。本文对至少在 3 个研究中报道了的不良事件进行了分析, 一共纳入了 11 个不良事件 (表 3)。图 5 中显示的是接受罗替戈汀透皮贴剂治疗的早期和晚期 PD 患者合并后的不良事件发生率。下面将讨论最常见的 3 个不良事件。

纳入的 7 个研究^[14-20]均报道了局部皮肤反应的发生人数, 罗替戈汀透皮贴剂较安慰剂有较高的局部皮肤反应发生风险 ($RR=2.77, 95\%CI=2.23\sim3.43, P=0.000$, 图 6)。6 个研究^[14-17, 19-20]报道了恶心的发生人数, 罗替戈汀透皮贴剂较安慰剂有较高恶心的发生风险 ($RR=2.30, 95\%CI=1.81\sim2.93, P=0.000$)。6 个研究^[14-19]报道了嗜睡的发生人数, 罗替戈汀透皮贴剂较安慰剂有较高嗜睡的发生风险 ($RR=1.48, 95\%CI=1.19\sim1.84, P=0.000$)。

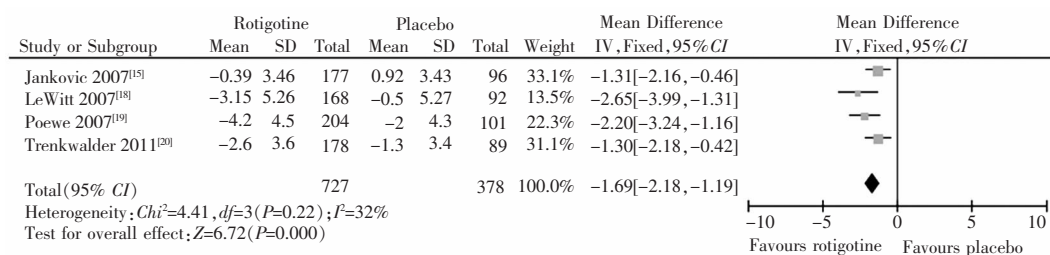


图 2 罗替戈汀透皮贴剂和安慰剂 UPDRS II 部分评分森林图

Fig.2 Impact of rotigotine transdermal patch versus placebo on UPDRS II score

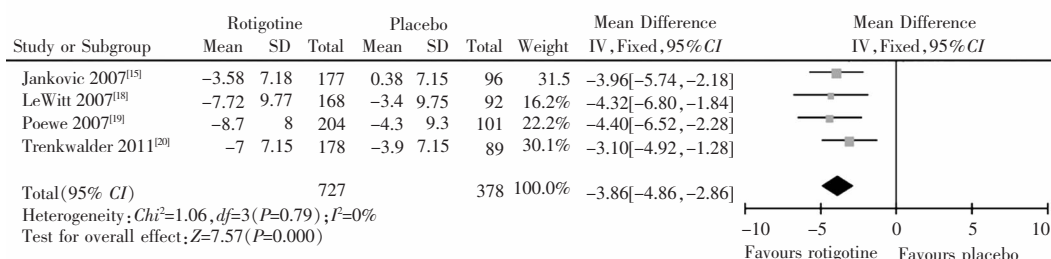


图 3 罗替戈汀透皮贴剂和安慰剂 UPDRS III 部分评分森林图

Fig.3 Impact of rotigotine transdermal patch versus placebo on UPDRS III score

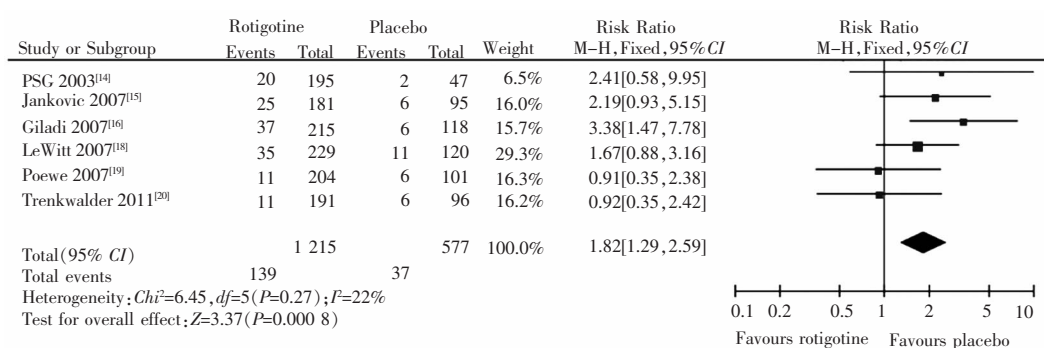


图 4 罗替戈汀透皮贴剂和安慰剂因为不良事件退出的人数森林图

Fig.4 Impact of rotigotine transdermal patch versus placebo on withdrawals due to adverse events

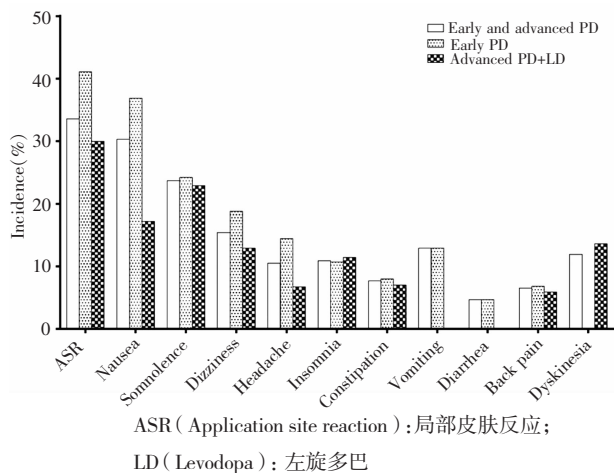


图 5 接受罗替戈汀透皮贴剂治疗的 PD 患者合并后的不良事件发生率

Fig.5 The pooled incidence of adverse events in PD patients who received rotigotine

2.5 亚组分析

按照早期不服用左旋多巴的 PD 患者和晚期同时服用左旋多巴的 PD 患者分亚组,对有效性,耐受性和安全性指标进行亚组分析(表 2 和表 3)。UPDRS 评分和总的退出人数的亚

组分析结果与总的 PD 患者的结果一致(表 2)。在早期 PD 患者中,罗替戈汀透皮贴剂较安慰剂增加了患者因为不良事件退出的发生风险($RR=2.72, 95\%CI=1.57\sim 4.70; P=0.000$),但在晚期 PD 患者中,发生风险无明显差异($RR=1.40, 95\%CI=0.82\sim 2.37; P=0.22$)。

当不良事件按照早期和晚期 PD 患者进行亚组分析时,除恶心、嗜睡、头晕、失眠和便秘外,其余结果与总的 PD 患者的结果一致(表 3)。与安慰剂相比,罗替戈汀透皮贴剂在总体和早期 PD 患者中有较高的头晕、恶心和失眠的发生风险,但在晚期 PD 患者中,两组间无明显差异。在总体 PD 患者中,罗替戈汀透皮贴剂组中发生嗜睡的风险较高,但在早期和晚期 PD 患者中两组间均没有明显的差异。

2.6 敏感性分析

在 Trenkwalder 等的研究^[20]中,同时招募了早期和晚期 PD 患者。排除该研究进行敏感性分析,重新对 UPDRS II 部分评分、III 部分评分、总的退出人数以及因为不良事件退出的人数进行分析,结果与排除前的结果一致,提示结果稳定。在 Poewe 等的研究^[19]中,局部皮肤反应按照红斑和皮肤瘙痒进行分别报道,而未报道总的局部皮肤反应。因此,本研究用红斑和皮肤瘙痒发生例数之和替代总的皮肤反应发生例数,再与其他研究进行合并分析($RR=2.77, 95\%CI=2.23\sim 3.43; P=0.000$)。当排除 Poewe 等的研究^[19]后,重新合并后的结果($RR=2.87, 95\%CI=2.28\sim 3.60; P=0.000$)与之前的结果一致。

表 3 安全性结果的亚组分析

Tab.3 Safety results of subgroup analyses

不良事件	早期+晚期 PD			早期 PD			晚期 PD		
	研究数量	RR(95%CI)	P	研究数量	RR(95%CI)	P	研究数量	RR(95%CI)	P
局部皮肤反应	7	2.77(2.23, 3.43)	7%	4	2.74(2.10, 3.57)	40%	2	-2.68(1.81, 3.97)	5%
恶心	6	2.30(1.81, 2.93)	0%	4	2.48(1.86, 3.29)	12%	1	1.58(0.84, 2.97)	N/A
嗜睡	6	1.48(1.19, 1.84)	41%	4	1.82(1.08, 3.08)	57%	2	1.25(0.91, 1.71)	0%
头晕	6	1.47(1.12, 1.95)	0%	3	1.55(1.05, 2.77)	0%	2	1.32(0.83, 2.08)	0%
头痛	6	1.27(0.92, 1.76)	0%	3	1.42(0.93, 2.17)	0%	2	1.00(0.55, 1.81)	0%
失眠	5	1.91(1.23, 2.97)	0%	4	1.90(1.12, 3.21)	0%	1	1.95(0.87, 4.35)	N/A
便秘	4	1.62(1.00, 2.63)	0%	3	1.85(1.03, 3.34)	0%	1	1.20(0.51, 2.83)	N/A
呕吐	4	6.15(2.88, 13.13)	0%	4	6.15(2.88, 13.13)	0%	N/A	N/A	N/A
腹泻	3	1.10(0.56, 2.14)	45%	3	1.10(0.56, 2.14)	45%	N/A	N/A	N/A
背痛	3	1.21(0.70, 2.10)	0%	2	1.12(0.59, 2.13)	10%	1	1.49(0.49, 4.49)	N/A
异动症	3	2.52(1.47, 4.32)	0%	N/A	N/A	N/A	2	2.75(1.48, 5.13)	0%

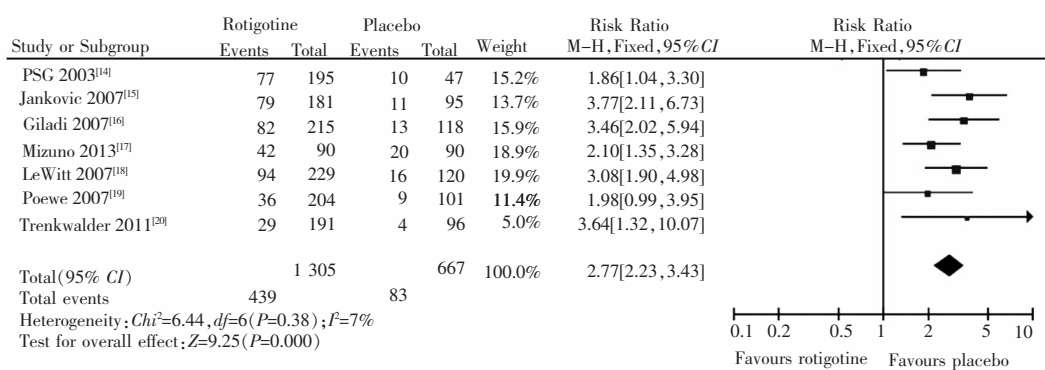


图 6 罗替戈汀透皮贴剂和安慰剂局部皮肤反应森林图

Fig.6 Effect of rotigotine versus placebo on incidence of application site reaction

3 讨论

本研究运用 Meta 分析来评价罗替戈汀透皮贴剂与安慰剂在 PD 随机对照试验中的有效性、耐受性和安全性。研究发现,罗替戈汀透皮贴剂较安慰剂显著减少了 PD 患者 UPDRS II 部分评分、III 部分评分以及 II 部分和 III 部分评分总和,这些结果均提示罗替戈汀透皮贴剂显著改善了 PD 患者的临床症状。在总的 PD 患者中,罗替戈汀透皮贴剂比安慰剂减少了 UPDRS II 部分评分约 1.69 分,该分数类似于之前报道的在早期 PD 患者中对多巴胺受体激动剂的 Meta 分析结果(-1.64)^[21],但低于在晚期 PD 中对多巴胺受体激动剂的 Meta 分析结果(-2.20)^[22]。在早期未服用左旋多巴的 PD 患者中,减少的 UPDRS II 部分评分(-1.31)低于之前在早期 PD 中对多巴胺受体激动剂的 Meta 分析结果(-1.64)^[21]。在晚期同时服用左旋多巴的 PD 患者中,减少的 UPDRS II 部分评分(-2.37)稍高于之前报道的在晚期 PD 中对多巴胺受体激动剂的 Meta 分析结果(-2.20)^[22]。然而,无论是在总的 PD 患者中(-3.86),还是在早期(-3.96)或晚期(-4.37)的 PD 亚组中,减少的 UPDRS III 部分评分均明显低于之前报道的在早期(-5.32)或晚期(-5.56)PD 中减少的分数^[21-22]。这可能与本研究中的 Parkinson Study Group 等的研究^[14]和 Trenkwalder 等的研究^[20]试验周期较短有关。此外,本研究中减少的 UPDRS III 部分评分满足最新建议的最小临床意义改变值的标准^[23]。新标准认为,UPDRS III 部分评分减少 3.5 分就具有临床意义。

本研究发现,尽管罗替戈汀透皮贴剂与安慰剂相比不增加试验中总的退出人数,但增加了因为不良事件退出的人数。罗替戈汀透皮贴剂组和安慰剂组中分别有 11.4% 和 6.4% 的患者因为不良事件退出试验。罗替戈汀透皮贴剂组中的退出率与之前报道的多巴胺受体激动剂(11.9%)和单胺氧化酶 B 抑制剂(10.2%)研究中的退出率相似^[21,24]。在早期 PD 患者中,罗替戈汀透皮贴剂组较安慰剂组有更多的患者因为不良事件退出,但在晚期 PD 患者中,2 组无明显差异。这些结果与 Baker 等在早期 PD 患者中对多巴胺受体激动剂的研究^[21]和 Talati 等在晚期 PD 患者对非麦角多巴胺受体激动剂的研究^[22]一致。

本研究对 11 个至少在 3 个研究中报道的不良事件进行了合并分析。合并后的不良事件发生率显示,局部皮肤反应、恶心和嗜睡均是最为常见的 3 个

不良事件。这与 Oertel 等^[25]在对罗替戈汀透皮贴剂按 65 岁划分不良事件发生率的研究结果一致。本研究发现,局部皮肤反应是罗替戈汀透皮贴剂最为常见的不良事件,红斑和瘙痒是最常见报道的皮肤反应。接受罗替戈汀透皮贴剂治疗的患者较接受安慰剂治疗的患者有大约 3 倍的风险发生局部皮肤反应。尽管在罗替戈汀组中皮肤反应的发生率约为 33.6%,但大多是都是轻到中度,而且这个发生率也与其他贴剂的皮肤反应发生率类似,如 rivastigmine(31%)^[26]。在亚组分析中,局部皮肤反应的发生率在早期 PD 患者中高于晚期 PD 患者,这可能与晚期 PD 患者耐受性更好有关,也可能与其中一个晚期 PD 的研究只分别报道了红斑和瘙痒的发生人数^[19],而且未报道其他皮肤反应的发生人数有关。至于罗替戈汀透皮贴剂上的发现的晶体是否与局部的皮肤反应有关,目前笔者尚未见相关报道。

罗替戈汀透皮贴剂是非口服途径给药,本研究对恶心、腹泻、呕吐、便秘 4 个胃肠道的不良事件进行了评估。在早期接受罗替戈汀治疗的 PD 患者较接受安慰剂治疗的 PD 患者有大约 6 倍的风险发生呕吐,2.5 倍的风险发生恶心,这与 Kulisevsky 等的研究结果一致^[27]。罗替戈汀不增加腹泻的发生风险,却在早期 PD 中增加便秘的发生。在晚期 PD 患者中,罗替戈汀透皮贴剂较安慰剂大约有 2 倍的风险发生异动症。在总的和早期 PD 患者中,罗替戈汀透皮贴剂增加了头晕和失眠的发生率风险,但不增加头痛和背痛的发生风险。在总的 PD 患者和亚组患者中,研究发现恶心、嗜睡、头晕和失眠的发生风险不一致,这可能与亚组中纳入的研究较少等因素有关。

本研究同其他 Meta 分析一样,也存在一定的局限性。首先,在亚组的分析中,有的只纳入了 1、2 个研究。因此,这些结果的推广需十分谨慎。其次,纳入的大多数研究均没有报道发生率低于 5% 的不良事件。在分析 RCT 的不良事件时,一个常见的偏倚是试验周期较短。也就是说,这些结论只适用于最常见的不良事件,而且合并后的不良事件发生率很有可能被低估了。最后,因为只有 7 个研究符合本研究的纳入标准,也就是说,研究结果可能存在发表偏倚。

本研究发现,罗替戈汀透皮贴剂能有效地控制 PD 患者的症状,但也增加 PD 患者发生不良事件的风险,尤其局部皮肤反应发生的风险。尽管部分欧洲国家通过 2℃~8℃冷藏储存减少罗替戈汀透皮

贴剂晶体的形成而在继续使用该制剂,但制造商最近还是重新制备了这一产品^[28],重新制备的罗替戈汀透皮贴剂能在室温下储存而不出现结晶。今后仍有必要对新制备的罗替戈汀透皮贴剂进行系统评价。

参 考 文 献

- [1] Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review[J]. JAMA, 2014, 311(16): 1670–1683.
- [2] Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a 4-year randomized controlled trial[J]. Arch Neurol, 2004, 61(7): 1044–1053.
- [3] Niccolini F, Loane C, Politis M. Dyskinesias in Parkinson's disease: views from positron emission tomography studies[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(5): 694–699.
- [4] Xie CL, Wang WW, Zhang SF, et al. Continuous dopaminergic stimulation(CDS)-based treatment in Parkinson's disease patients with motor complications: A systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2014, 4: 6027. doi: 10.1038/srep06027.
- [5] Jenner P. A novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease[J]. Neurology, 2005, 65(s2): 3–5.
- [6] Metman LV, Gillespie M, Farmer C, et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease[J]. Clin Neuropharmacol, 2001, 24(3): 163–169.
- [7] Elshoff JP, Braun M, Andreas JO, et al. Steady-state plasma concentration profile of transdermal rotigotine: an integrated analysis of three, open-label, randomized, phase I multiple dose studies[J]. Clin Ther, 2012, 34(4): 966–978.
- [8] Waters C. The development of the rotigotine transdermal patch: a historical perspective[J]. Neurol Clin, 2013(s3): 37–50.
- [9] Schnitzler A, Leffers KW, Hack HJ. High compliance with rotigotine transdermal patch in the treatment of idiopathic Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16(8): 513–516.
- [10] Wüllner U, Kassubek J, Odin P, et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease[J]. J Neural Transm, 2010, 117(7): 855–859.
- [11] Quinn N. Rotigotine transdermal delivery system(TDS)(SPM962)—A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of rotigotine TDS in patients with advanced Parkinson's Disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2001(7): S66.
- [12] Sanford M, Scott LJ. Rotigotine transdermal patch a review of its use in the treatment of Parkinson's Disease[J]. CNS Drugs, 2011, 25(8): 699–719.
- [13] Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1–12.
- [14] The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease[J]. Arch. Neurol, 2003, 60(12): 1721–1728.
- [15] Jankovic J, Watts RL, Martin W, et al. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2007, 64(5): 676–682.
- [16] Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole[J]. Mov Disord, 2007, 22(16): 2398–2404.
- [17] Mizuno Y, Nomoto M, Kondo T, et al. Transdermal rotigotine in early stage Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled Trial[J]. Mov Disord, 2013, 28(10): 1447–1450.
- [18] LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system PREFER Study[J]. Neurology, 2007, 68(16): 1262–1267.
- [19] Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(6): 513–520.
- [20] Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER)[J]. Mov Disord, 2011, 26(1): 90–99.
- [21] Baker WL, Silver D, White CM, et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(4): 287–294.
- [22] Talati R, Baker WL, Patel AA, et al. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(4): 613–623.
- [23] Hauser RA, Auinger P, Parkinson Study Group. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2011, 26(5): 813–818.
- [24] Talati R, Reinhart K, Baker W, et al. Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: A meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(7): 500–505.
- [25] Oertel W, LeWitt P, Giladi N, et al. Treatment of patients with early and advanced Parkinson's disease with rotigotine transdermal system: Age-relationship to safety and tolerability[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2013, 19(1): 37–42.
- [26] Cummings JL, Farlow MR, Meng X, et al. Rivastigmine transdermal patch skin tolerability: Results of a 1-year clinical trial in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. Clin Drug Investig, 2010, 30(1): 41–49.
- [27] Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Drug Saf, 2010, 33(2): 147–161.
- [28] UCB. Neupro® approved by U.S. FDA for Parkinson's Disease and Restless Legs Syndrome[EB/OL]. (2014-09-11)[2012-04-03]. <http://www.ucb.presscentre.com/News/Neupro-approved-by-U-S-FDA-for-Parkinson-s-Disease-and-Restless-Legs-Syndrome-2d6.aspx>.

(责任编辑:冉明会)