

# ยาแผ่นแปะ Rotigotine Rotigotine Transdermal Patch

## บทความการศึกษาต่อเนื่อง ทางเภสัชศาสตร์

สิรินันท์ กลั่นบุญชัย\* และ ศุภมาศ วาณิชยศิริภิญโญ

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
63 ถ.รังสิต-นครนายก อ.องครักษ์ จ.นครนายก 26120

\* ติดต่อผู้พิมพ์: siranun@g.swu.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2561;13(1):65-73.

## Continuing Pharmacy Education Article

Siranun Klanbut\* and Suppamas Wanijisripinyo

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University  
63 Rangsit-Nakhonnayok Road, Ongkharak, Nakhonnayok, 26120, Thailand

\* Corresponding author: siranun@g.swu.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2018;13(1):65-73.

## บทคัดย่อ

Rotigotine ชนิดแผ่นแปะ เป็นยาในกลุ่ม non-ergot dopamine agonists ซึ่งได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ในการรักษาโรคพาร์กินสันระยะแรก (early-stage), โรคพาร์กินสันระยะท้าย (advanced-stage) และอาการขาอยู่ไม่สุข (restless legs syndrome) ในระยะปานกลางและระยะรุนแรง แต่ผลต่ออาการทางจิตประสาทในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ซึ่งเป็นอาการนอกเหนือจากการเคลื่อนไหวนั้นยังไม่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง จากการศึกษา RECOVER ในปี ค.ศ. 2011 พบว่ายาด้านแปะ rotigotine ทำให้อาการด้านอารมณ์ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันดีขึ้นเมื่อเทียบกับ placebo จึงทำให้มีการศึกษาอื่น ๆ ในด้านประสิทธิภาพของ rotigotine ต่ออาการด้านการเคลื่อนไหว (motor symptoms) และอาการนอกเหนือจากการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) ตามมาหลายการศึกษา จากผลการศึกษาต่าง ๆ พบว่ายาด้านแปะ rotigotine มีประสิทธิภาพในการทำให้ motor symptoms และการทำกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันดีขึ้น แต่สำหรับผลต่ออาการด้านอารมณ์ต่าง ๆ ซึ่งเป็นอาการ non-motor symptoms คือ อาการขาดความสนใจ (apathy) และภาวะซึมเศร้า (depression) พบว่าผลการศึกษาแต่ละการศึกษานั้นมีความแตกต่าง จึงควรติดตามถึงผลการศึกษาประสิทธิภาพของยาแผ่นแปะ rotigotine ต่ออาการดังกล่าวเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

**คำสำคัญ:** Rotigotine ชนิดแผ่นแปะ, โรคพาร์กินสัน, อาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว, อาการขาอยู่ไม่สุข, อาการนอกเหนือจากการเคลื่อนไหว

## หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง ยาแผ่นแปะ Rotigotine

รหัส: 1008-1-000-001-01-2561

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 มกราคม 2561

วันที่หมดอายุ 31 ธันวาคม 2561



## บทนำ

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease; PD) เป็นโรคความเสื่อมทางระบบประสาทที่ส่วนใหญ่เกิดขึ้นจากการเสื่อมของเซลล์ที่ผลิตสารโดปามีน (dopamine) ในสมอง โดยเฉพาะในส่วน substantia nigra pars compacta ทำให้มีระดับของ dopamine ลดลงในสมองส่วน basal ganglia ที่เรียกว่า striatum ให้เกิดการ ทำงานที่ไม่สมดุลระหว่าง direct และ indirect pathway ใน basal ganglia ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติของการเคลื่อนไหว (motor symptoms) ได้แก่ อาการสั่นขณะพัก (resting tremor) เคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) แข็งเกร็ง (rigidity) และการทรงตัวไม่ดี (postural instability) นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันอาจพบอาการที่นอกเหนือจากการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) ร่วมด้วย ได้แก่ อาการทางจิตประสาท (เช่น หลงลืม วิตกกังวล ซึมเศร้า) ปัญหาด้านการนอนหลับ อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ (เช่น ท้องผูก ความดันตกเมื่อเปลี่ยนท่า) และอาการ

อื่นๆ (เช่น อาการปวด เหนื่อย เพลีย) ซึ่งปัจจุบันมียาที่ใช้รักษาอาการทาง motor และ non-motor symptoms หลายกลุ่ม<sup>(1-3)</sup>

ยา rotigotine ชนิดแผ่นแปะ (rotigotine transdermal patch) ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA ในข้อบ่งใช้รักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันระยะแรก (early-stage PD) และระยะท้าย (advanced-stage PD) และรักษากลุ่มอาการขาอยู่ไม่สุข (Restless legs syndrome; RLS) ในระยะปานกลางและระยะรุนแรง (moderate to severe RLS)<sup>(4)</sup> โดยอาการ RLS เป็นกลุ่มอาการผิดปกติด้านการเคลื่อนไหว ผู้ป่วยมักมีการรับรู้ของระบบประสาทที่บริเวณขาที่ผิดปกติทำให้เกิดความรู้สึกรำคาญ (รู้สึกขา ปวด เหมือนมีอะไรมาไต่ขา) โดยอาการมักเกิดในเวลากลางคืนหรือเมื่ออยู่ในขณะพัก และกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนไหวที่ขาทั้งสองข้างเพื่อลดอาการดังกล่าว เช่น การลุกขึ้นเดิน หรือเหยียดขา โดยพยาธิสภาพของ RLS ยังไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าเกิดจากความผิดปกติของ subcortical dopamine pathways และ ความผิดปกติของ iron

homeostasis โดยยาเสริมโดปามีน (dopaminergic agents) ในขนาดต่ำเป็นยาเช่น pramipexole, levodopa และ ropinirole เป็นยาสำหรับรักษา RLS ในระยะปานกลางถึงรุนแรง แต่ปัญหาของยา dopaminergic agents มักทำให้เกิดอาการ “augmentation” ซึ่งเป็นอาการของ RLS ที่แย่ลง ขณะที่ระดับยาในเลือดต่ำก่อนให้ยามือถัดไป โดยอาการนี้มีรายงานในผู้ป่วย 36 คน ใน 60 คนที่ได้ยา levodopa นาน 6 เดือน แต่อาการ “augmentation” จะพบได้ลดลงในยาในกลุ่ม dopamine agonist ที่ออกฤทธิ์นาน ดังนั้น rotigotine รูปแบบแผ่นแปะ ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม dopamine agonist ที่ปลดปล่อยยาและให้ระดับยาในเลือดคงที่ต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง จึงมีประโยชน์ในการรักษา RLS และเป็นยาทางเลือกแรกในการรักษา moderate to severe RLS<sup>(5)</sup>

Rotigotine transdermal patch ในประเทศไทยมีความแรง 2, 4, 6 และ 8 mg/24 hr ขนาดพื้นที่ 10, 20, 30 และ 40 cm<sup>2</sup> ตามลำดับ<sup>(6)</sup> โดยการให้ยาในรูปแบบแผ่นแปะมีข้อดีเหนือกว่าการให้ยาแบบรับประทาน เช่น 1) กำจัดผลรบกวนการดูดซึมยาจากความบกพร่องของ gastrointestinal motility ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย PD หรือลดผลรบกวนจากอาหาร 2) ยาสามารถเข้าสู่ systemic circulation โดยไม่ต้องผ่าน ‘first pass’ metabolism ซึ่ง rotigotine รูปแบบแผ่นแปะนี้จะปลดปล่อยยาในรูปแบบ unconjugated active drug และให้ระดับยาในเลือดคงที่ต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง เมื่อใช้แผ่นแปะวันละครั้ง<sup>(4, 7, 8)</sup>

ยาแผ่นแปะ rotigotine ได้รับการอนุมัติเพื่อใช้สำหรับรักษา motor symptoms ในผู้ป่วยพาร์กินสันดังที่กล่าวไว้ข้างต้น สำหรับผลทาง non-motor symptoms นั้นยังไม่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง จึงยังคงมีข้อมูลที่จำกัด ทั้งนี้จากการศึกษา RECOVER ปี ค.ศ.2011<sup>(9)</sup> พบว่า rotigotine มีประโยชน์ต่อ non-motor symptoms ในผู้ป่วยพาร์กินสันเมื่อเทียบกับ placebo จึงทำให้เกิดการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพของแผ่นแปะ rotigotine ต่อ non-motor symptoms ในผู้ป่วยพาร์กินสันตามมาหลายการศึกษา บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์นำเสนอผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพของ rotigotine ต่ออาการ motor symptoms ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน, อาการ restless legs syndrome และอาการ non-motor symptoms ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพของ rotigotine ต่ออาการ motor symptoms และ non-motor symptoms ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน รวมถึงอาการ restless legs syndrome ผู้เขียนจึงขออธิบายความหมายของผลการศึกษาจากเครื่องมือที่ใช้วัด/ประเมินอาการด้านต่าง ๆ ที่กล่าวถึงในบทความ ดังตารางที่ 1

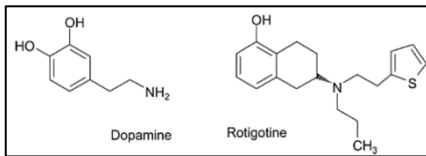
**ตารางที่ 1** เครื่องมือที่ใช้วัด/ประเมินอาการด้านต่าง ๆ ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน และ restless legs syndrome

| ชื่อเครื่องมือ  | ความหมายและการแปลผล   |
|---|---|
| Hoehn and Yahr (H&Y) staging (scale)  | บ่งบอกระยะของโรคพาร์กินสัน แบ่งเป็นระดับตั้งแต่ 0 – 5 โดย stage 0 เป็นระยะที่ไม่มีอาการแสดงของโรค และ stage 5 เป็นระยะที่มีอาการของโรคมากที่สุด   |
| Modified Hoehn and Yahr (H&Y) staging (scale) <sup>(10)</sup>   | บ่งบอกระดับอาการด้านต่าง ๆ ของโรคพาร์กินสัน โดยแบ่งเป็นหลายส่วน เช่น Part I: ด้านความคิด พฤติกรรม และอารมณ์, Part II: ด้านการทำการกิจประจำวัน, Part III: ด้านการเคลื่อนไหว, Part IV: ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา เป็นต้น ในแต่ละด้านจะประกอบด้วยระดับคะแนนในการประเมิน (รวมทุกส่วน 0-199 คะแนน) ซึ่งคะแนนที่สูงแสดงถึงอาการที่รุนแรง  |
| Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) <sup>(10)</sup>  | ประเมินความรุนแรงของอาการ RLS ในด้านต่างๆ ได้แก่ sensory and motor symptoms, sleep disturbance, daytime somnolence, activities of daily living และ mood associated with RLS ประกอบด้วยคำถาม 10 ข้อ แต่ละข้อมีคะแนน 0-4 ซึ่งคะแนน 0 หมายถึงไม่มีอาการ และคะแนน 4 หมายถึง อาการรุนแรงมาก โดยคะแนนรวมจาก 10 ข้อ จะอยู่ในช่วง 0-40 คะแนน ซึ่งคะแนน 0 แสดงถึงไม่มีอาการของ RLS และคะแนน 40 แสดงถึงอาการ RLS รุนแรงที่สุด |
| International RLS Rating Scale (IRLS Scale) <sup>(11)</sup>   | เป็นการให้คะแนนโดยแพทย์ เพื่อประเมินความรุนแรงของอาการของโรคที่ผู้ป่วยเป็น (ไม่ใช้ระบุเฉพาะ) โดยมี 7 ระดับคะแนน ซึ่งคะแนน 1 แสดงถึงอาการเป็นปรกติและคะแนน 7 แสดงถึงอาการรุนแรงที่สุด ประกอบด้วย 9 โดเมน ในแต่ละโดเมนจะประกอบด้วยคำถามเพื่อประเมินอาการ คะแนนที่สูงแสดงถึงอาการที่รุนแรง   |
| Clinical Global Impression (CGI) item 1 <sup>(12)</sup>   | บ่งบอกความรุนแรงของอาการขาดความสนใจ (apathy) ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ประกอบด้วยคำถาม 14 ข้อ แต่ละข้อจะมีระดับคะแนนของคำตอบตามความถี่ของอาการตั้งแต่ 0-3 คะแนน (รวม 0-42 คะแนน) คะแนนที่สูงแสดงถึงอาการที่รุนแรง และคะแนนตั้งแต่ 14 คะแนนขึ้นไปบ่งชี้ว่ามีอาการ apathy  |
| Parkinson’s Disease Non-Motor Symptom scale (NMS/NMSS) <sup>(10)</sup>  | บ่งบอกถึงอาการที่นอกเหนือจากการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยพิจารณาจากความรุนแรง (ตั้งแต่ 0-3 คะแนน) และความถี่ (ตั้งแต่ 0-4 คะแนน) ของอาการ ประกอบด้วย 9 โดเมน ในแต่ละโดเมนจะประกอบด้วยคำถามเพื่อประเมินอาการ คะแนนที่สูงแสดงถึงอาการที่รุนแรง  |
| Apathy Scale (AS) <sup>(13)</sup>   | บ่งบอกถึงอาการซึมเศร้า ประกอบด้วยคำถาม 21 ข้อ แต่ละข้อมีระดับของคะแนนตั้งแต่ 0-3 คะแนน (รวม 0-63 คะแนน) คะแนนที่สูงแสดงถึงอาการที่รุนแรงตามลำดับ (0-13: minimal, 14-19: mild, 20-28: moderate, และ 29-63: severe)   |
| Beck Depression Inventory – II (BDI-II) <sup>(14)</sup>   | บ่งบอกถึงอาการซึมเศร้า ประกอบด้วยคำถาม 17 ข้อ แต่ละข้อจะมีระดับคะแนนตั้งแต่ 0-2 หรือ 0-4 คะแนน คะแนนที่สูงแสดงถึงอาการที่รุนแรงตามลำดับ (0-7: none, 8-16: mild, 17-23: moderate, ≥24: severe)   |
| Hamilton Depression Rating Scale 17 (HAM-D 17) <sup>(15)</sup>  | เป็นแบบสอบถามในการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน จำนวน 8 ข้อ และ 39 ข้อตามลำดับ ซึ่งในแต่ละข้อจะมีระดับคะแนนตั้งแต่ 0-4 คะแนน (รวมเท่ากับ 0-100 คะแนน) คะแนนที่สูงแสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ไม่ดี   |
| Parkinson’s Disease Questionnaire-8 (PDQ-8) <sup>(10, 16)</sup> และ Parkinson’s Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) <sup>(10, 16)</sup> |   |

## กลไกการออกฤทธิ์

Rotigotine (Neupro<sup>®</sup>) เป็นยาในกลุ่ม non-ergot dopamine agonists ลักษณะของโครงสร้างคล้าย dopamine (รูปที่ 1) มีฤทธิ์ในการกระตุ้น dopamine receptor ทุก subtype (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>) โดย rotigotine มีความชอบจับและมีผลกระตุ้น dopamine receptor แบบ agonist ตามลำดับดังนี้ D<sub>3</sub>>D<sub>2L</sub>>D<sub>1</sub>=D<sub>5</sub>>D<sub>4,4</sub> โดยผล intrinsic activity ของ rotigotine ต่อ dopamine receptor แต่ละ subtype แสดงด้วยค่า EC<sub>50</sub>Ratio Dopamine/Rotigotine ซึ่งหมายถึงสัดส่วนความเข้มข้นของ rotigotine ที่ต่ำกว่า dopamine เป็นจำนวนเท่าที่สามารถกระตุ้น dopamine receptor ให้เกิด signaling ตามมา พบว่า EC<sub>50</sub>Ratio Dopamine/Rotigotine ของ D<sub>3</sub>, D<sub>2L</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>4,4</sub> เป็นดังนี้ 2,600 เท่า, 53.1 เท่า, 4.4 เท่า,

1.4 เท่า และ 3.1 เท่า ตามลำดับ ค่าของจำนวนเท่าของ rotigotine ที่ต่ำกว่า dopamine แสดงถึงผลกระตุ้น dopamine receptor หากค่าจำนวนเท่าที่ต่ำกว่ามากๆ แสดงถึงการกระตุ้น receptor นั้นมาก<sup>(7, 8, 17)</sup> นอกจากนี้ rotigotine ยังมีฤทธิ์เป็น alpha-2 adrenergic antagonist และ serotonin receptor (5-HT<sub>1A</sub>) agonist ด้วย<sup>(7, 8)</sup> โดย rotigotine จะไปกระตุ้น D<sub>1</sub>-D<sub>3</sub> receptor ภายในสมองบริเวณ caudate และ putamen ซึ่งเป็นองค์ประกอบใน basal ganglia จึงมีประสิทธิภาพต่อผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน<sup>(5)</sup>



รูปที่ 1 โครงสร้างยา Rotigotine เปรียบเทียบกับ dopamine<sup>(6)</sup>

### คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาด้วยการให้ rotigotine ขนาด 4 mg หรือ 20 cm<sup>2</sup> แปะผิวหนังวันละครั้ง พบว่าใช้ระยะเวลา 2-4 ชั่วโมง ก่อนจะพบระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง และใช้เวลาจนมีระดับยาในเลือดสูงสุด (t<sub>max</sub>) เท่ากับ 19 ชั่วโมง<sup>(5)</sup> และมีข้อมูลว่า t<sub>max</sub> อาจอยู่ในช่วง 15-18 ชั่วโมง โดยระดับยาสูงสุด (C<sub>max</sub>) เฉลี่ย 0.56 ng/ml แต่หากดึงแผ่นแปะออกไปแล้วนาน 24 ชั่วโมง ระดับยาจะลดลงมาต่ำสุดที่ 0.02 ng/ml และยามีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยา (t<sub>1/2</sub>) เท่ากับ 5.3 ชั่วโมง<sup>(4, 5)</sup> จากการศึกษาแบบ randomized, two sequence, crossover study เพื่อหาค่า bioavailability และ metabolism ของยา ในอาสาสมัครชาย 6 คน เปรียบเทียบผลของ rotigotine transdermal patch ขนาด 2mg/24 hr และ rotigotine ฉีดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ 1.2 mg นาน 12 ชั่วโมง พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ unconjugated rotigotine ในเลือดเทียบกับเวลา ของ rotigotine ยาทั้งสองรูปแบบมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะเดียวกัน และการให้ยาทั้งสองแบบให้ค่า C<sub>max</sub> ใกล้เคียงกัน รวมถึงการลดลงของระดับยาหลังเอาแผ่นแปะออกมีลักษณะเดียวกับการหยุดยาฉีดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำด้วย แสดงให้เห็นว่ายาระบบแผ่นแปะมีการนำส่งยาเข้าสู่กระแสเลือดอย่างต่อเนื่องคล้ายกับการให้ยาแบบฉีดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ และยาแบบแผ่นแปะจะมีการนำส่งยาเข้าสู่กระแสเลือดตลอด 24 ชั่วโมงที่แปะยา<sup>(5)</sup>

Rotigotine transdermal patch มีค่า median bioavailability เท่ากับ 37% ของขนาดยาแผ่นแปะที่ให้ใน 24 ชั่วโมง<sup>(5)</sup> โดยระดับยาในเลือดของ rotigotine จะเป็นสัดส่วนกับขนาดยาต่อวัน และระดับยาจะเข้าสู่ steady state หลังจากแปะแผ่นแปะวันละครั้ง นาน 2-3 วัน จากการศึกษาระยะยาวในผู้ป่วยพาร์กินสัน โดยให้แปะบริเวณที่แปะยาไปเรื่อยๆจนวันวัน ได้แก่ บริเวณหน้าท้อง

ต้นขา สะโพก ด้านข้างลำตัว (สี่ข้าง) ต้นแขน หรือไหล่ พบว่าระดับยาเฉลี่ยที่ steady state ตลอดช่วง 6 เดือนที่ติดตามมีระดับยาคงที่ รวมถึงพบว่าการแปะยาบริเวณหน้าท้องและสะโพก ยาจะมี bioavailability ต่างกันน้อยกว่า 1%<sup>(4)</sup> ยาจะถูก metabolism ผ่านปฏิกิริยา conjugation ได้สารผลิตภัณฑ์ คือ rotigotine sulfate และ rotigotine glucuronide. นอกจากนี้ยัง metabolism ผ่านกระบวนการ oxidative biotransformation ด้วยปฏิกิริยา N-desalkylated ได้สารผลิตภัณฑ์ คือ N-desethienylethyl-rotigotine และ N-despropyl-rotigotine ซึ่งสารทั้งสองตัวจะคงอยู่ในเวลาสั้นๆ และเข้าสู่ปฏิกิริยา conjugation ต่ออย่างรวดเร็วเพื่อเปลี่ยนเป็นสารที่มีฤทธิ์ ได้แก่ sulfate conjugates of N-despropyl-rotigotine และ conjugates of N-desethienylethyl-rotigotine หลังจากนั้นจะถูกขับออกทางปัสสาวะ 71% และถูกขับออกทางอุจจาระ 23% ทั้งนี้พบว่ามียา < 1% ที่ถูกขับออกทางไต ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง(unconjugated-rotigotine)<sup>(4, 5)</sup>

### ขนาดยาที่ใช้และผลการศึกษาทางคลินิก

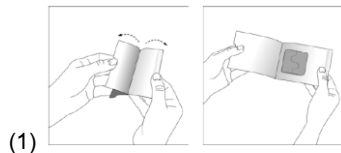
1) **Early-stage PD** (อยู่ในช่วง 3-5 ปี แรกหลังจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย ผู้ป่วยระยะนี้จะตอบสนองต่อการรักษาได้ดี) ขนาดยา rotigotine transdermal patch สำหรับข้อบ่งชี้เริ่มต้นในขนาด 2 mg/24 hr สามารถเพิ่มขนาดยาได้ สัปดาห์ละ 2 mg/24 hr หากผู้ป่วยทนต่อยาได้และผลการรักษาเพิ่มขึ้น ขนาดยาต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพการรักษา คือ 4 mg/24 hr ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ คือ 6 mg/24 hr โดยผลการศึกษาทางคลินิกของยาแสดงดังตารางที่ 2

2) **Advanced-stage PD** (อยู่ในช่วงมากกว่า 10 ปี หลังจากได้รับการวินิจฉัย ระยะนี้จะมีปัญหาตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอที่ค่อนข้างรุนแรง เช่น 'on-off fluctuations' และพบ non-motor symptoms ที่ชัดเจน) ขนาดยาสำหรับข้อบ่งชี้เริ่มต้นในขนาด 4 mg/24 hr สามารถเพิ่มขนาดยาได้ สัปดาห์ละ 2 mg/24 hr หากผู้ป่วยทนต่อยาได้และผลการรักษาเพิ่มขึ้น ขนาดยาต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพการรักษา คือ 4 mg/24 hr ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ คือ 8 mg/24 hr โดยใช้ร่วมกับ levodopa ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมอาการ "off" ได้ โดยผลการศึกษาทางคลินิกของยาแสดงดังตารางที่ 2

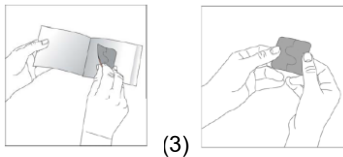
3) **Restless legs syndrome** rotigotine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา RLS ในระยะปานกลางและระยะรุนแรง โดยใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) ขนาดยาสำหรับข้อบ่งชี้เริ่มต้นในขนาด 1 mg/24 hr สามารถเพิ่มขนาดยาได้ สัปดาห์ละ 1 mg/24 hr หากผู้ป่วยทนต่อยาได้และผู้ป่วยมีผลการรักษาเพิ่มขึ้น ขนาดยาต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพการรักษา คือ 1 mg/24 hr ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับข้อบ่งชี้ คือ 3 mg/24 hr โดยผลการศึกษาทางคลินิกของยาแสดงดังตารางที่ 3

## ขั้นตอนการปิดแผ่นแปะ rotigotine

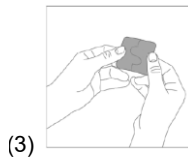
(1) เปิดซองบรรจุยาโดยใช้มือจับของไว้ทั้ง 2 ด้าน (2) นำแผ่นยาออกจากซอง ด้านที่มีกาวของแผ่นยาจะถูกปิดด้วยแผ่นใส (3) จับแผ่นยาด้วยมือทั้ง 2 ข้าง โดยให้แผ่นปิดอยู่ด้านหน้า (4) บิดแผ่นยาไปครึ่งทาง เพื่อให้รอยตัดรูปตัว S เปิดออก (5) ลอกแผ่นปิดครึ่งหนึ่งของแผ่นออกโดยระวังอย่าให้นิ้วถูกด้านที่มีกาวของแผ่นยา (6) จับแผ่นแปะด้านที่มีแผ่นปิดอยู่ แล้วปิดด้านที่มีกาวลงบนผิวหนัง จากนั้นลอกแผ่นปิดด้านหน้าของอีกด้านที่เหลืออยู่ออก (7) กดแผ่นยาลงให้ติดแน่นด้วยอุ้งมือเป็นเวลา 20-30 วินาที หลังจากปิดแผ่นยาเสร็จให้ล้างมือด้วยสบู่ โดยบริเวณที่ปิดแผ่นยาควรเป็นผิวหนังที่แห้งสะอาด ได้แก่ บริเวณไหล่ ต้นแขน หน้าท้อง ต้นขา สะโพก สีข้างด้านระหว่างซี่โครงกับสะโพก เพื่อหลีกเลี่ยงการระคายเคืองผิวหนังควรปิดแผ่นยาในตำแหน่งที่ต่างจากเดิมในแต่ละวัน และไม่ควรปิดแผ่นยาในผิวหนังบริเวณเดียวกัน 2 ครั้งภายใน 14 วัน (รูปที่ 2)



(1)



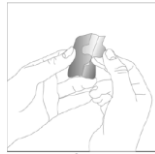
(2)



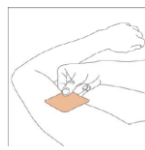
(3)



(4)



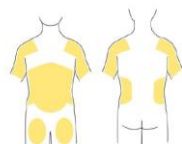
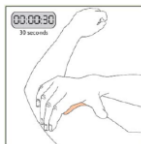
(5)



(6)



(7)



รูปที่ 2 ขั้นตอนการปิดแผ่นแปะ rotigotine และบริเวณที่ควรปิดแผ่นแปะ<sup>(4)</sup>

## ตารางที่ 2 การศึกษาผลของ rotigotine transdermal patch ต่อ motor symptoms ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

| การศึกษา/<br>รูปแบบ   | ระยะเวลา<br>ที่ศึกษา | ขนาดยา<br>rotigotine   | จำนวน<br>ผู้ป่วย | Primary outcomes  |
|---|----------------------|--|------------------|---|
| <b>การศึกษาใน Early-stage PD</b>  |                      |  |                  |   |
| Parkinson Study Group, 2003 (phase III) /randomized double-blind, multicenter, placebo-controlled <sup>(18)</sup> | 11 สัปดาห์           | 2, 4, 6, 8 mg/24 hr  | 242              | UPDRS /-motor subscores (part II+III) -ขนาด 6 mg/24 hr ลดลงจาก baseline 5.09 คะแนน, p=0.001 เมื่อเทียบกับ placebo<br>ขนาด 8 mg/24 hr ลดลงจาก baseline 5.30 คะแนน, p<0.001 เมื่อเทียบกับ placebo   |
| Watts et al., 2007 (phase III)/ randomized double-blind, multicenter, placebo-controlled <sup>(19)</sup>          | 27 สัปดาห์           | Optimal dose (≤ 6 mg/24 hr)                                      | 277              | UPDRS /-motor subscores (part II+III) ลดลงจาก baseline 4.0 คะแนน และ ลดลงจาก baseline เมื่อเทียบกับ placebo เท่ากับ 5.3 คะแนน, p < 0.001  |
| Giladi et al., 2007 (phase III)/ randomized double-blind, multicenter, placebo-controlled <sup>(20)</sup>         | ≤ 37 สัปดาห์         | Optimal dose (≤ 8 mg/24 hr) (ropinirole Optimal dose ≤ 24mg/day) | 561              | UPDRS /-motor subscores (part II+III) และ responder rate -ลดลงจาก baseline 7.2 คะแนน, p < 0.001 เมื่อเทียบกับ placebo responder rate คือ % ของผู้ป่วยที่มีค่า UPDRS /-motor subscores ลดลงจาก baseline ตั้งแต่ 20% ขึ้นไป พบว่ากลุ่ม ropinirole พบจำนวน 52% และ กลุ่ม ropinirole พบจำนวน 68%  |
| <b>การศึกษาใน Advanced-stage PD</b>   |                      |  |                  |   |
| Lewitt et al., 2007 (phase III)/ randomized double-blind, multicenter, placebo-controlled <sup>(21)</sup>         | 29 สัปดาห์           | target dose (8 หรือ 12mg/24 hr)                                  | 351              | Total daily off time (ชั่วโมง) -ขนาด 8 mg/24 hr ลดลง 2.7 ชั่วโมงจาก baseline<br>-ขนาด 12mg/24 hr ลดลง 2.1 ชั่วโมงจาก baseline<br>Responder rate (% ของผู้ป่วยที่มีเวลาของ off time แต่ละวันลดลง ≥ 30%) -กลุ่ม ropigotine พบได้ 55-57%<br>UPDRS/-motor subscores (part II+III) ขนาด 8 mg/24 hr ลดลง 3.4 คะแนน และขนาด 12 mg/24 hr ลดลง 5.3 คะแนนจาก baseline |
| Poewe et al., 2007 (phase III)/ randomized double-blind, multicenter, placebo-controlled <sup>(22)</sup>          | 6 เดือน              | Optimal dose (≤ 16 mg/24 hr (pramipexole 4.5mg/day)              | 506              | Total daily off time (ชั่วโมง) -ลดลง 2.5, 2.8 และ 0.9 ชั่วโมงจาก baseline ในกลุ่ม ropigotine, pramipexole และ placebo ตามลำดับ, p<0.001 เมื่อเทียบกับ placebo ในทั้งสองกลุ่ม Responder rate (% ของผู้ป่วยที่มีเวลาของ off time แต่ละวันลดลง ≥30%) พบได้ 60%, 67% และ 35% ในกลุ่ม ropigotine, pramipexole และ placebo ตามลำดับ                               |

**ตารางที่ 3** การศึกษาผลของ rotigotine transdermal patch ต่ออาการ restless legs syndrome ในผู้ป่วย RLS ระยะปานกลางถึงรุนแรง

| การศึกษา/<br>รูปแบบ  | ระยะเวลา<br>ที่ศึกษา | ขนาดยา<br>rotigotine  | จำนวน<br>ผู้ป่วย | Outcomes   |
|--|----------------------|-----------------------|------------------|--|
| Trenkwalder et al., 2008 (phase III)/ randomized double-blind, multicenter, placebo-controlled <sup>(23)</sup> | 6 เดือน              | 1, 2, 3 mg/<br>24 hr  | 458              | ค่าเฉลี่ย IRLS sum scores ที่ลดลงหลังสิ้นสุด maintenance phase ที่ 6 เดือน -ลดลง 13.7, 16.2 และ 16.8 คะแนน ในกลุ่ม 1, 2 และ 3 mg/24 hr ตามลำดับ ทุกกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo (ลดลง 8.6 คะแนน), p<0.0001<br>ค่าเฉลี่ย CGI Item1 ที่ลดลงหลังสิ้นสุด maintenance phase ที่ 6 เดือน -ลดลง 2.09, 2.41 และ 2.55 คะแนน ในกลุ่ม 1, 2 และ 3 mg/24 hr ตามลำดับ ทุกกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo (ลดลง 1.34 คะแนน), p<0.0001<br>ไม่มีผู้ป่วยคนใดมีอาการ augmentation            |
| Hening et al., 2010 (phase III)/ randomized double-blind, multicenter, placebo-controlled <sup>(24)</sup>      | 6 เดือน              | 0.5, 1, 2, 3 mg/24 hr | 505              | ค่าเฉลี่ย IRLS sum scores ที่ลดลงหลังสิ้นสุด maintenance phase ที่ 6 เดือน -ลดลง 11.1, 11.2, 13.5 และ 14.2 คะแนน ในกลุ่ม 0.5, 1, 2 และ 3 mg/24 hr ตามลำดับ โดยกลุ่ม 2 และ 3 mg/24 hr ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo (ลดลง 9.0 คะแนน), p<0.001<br>ค่าเฉลี่ย CGI Item1 ที่ลดลงหลังสิ้นสุด maintenance phase ที่ 6 เดือน -ลดลง 1.8, 1.7, 2.1 และ 2.3 คะแนน ในกลุ่ม 0.5, 1, 2 และ 3 mg/24 hr ตามลำดับ โดยกลุ่ม 2 และ 3 mg/24 hr ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo (ลดลง 1.4 คะแนน), p<0.001 |

**ผลการศึกษาของ rotigotine transdermal patch ต่อ non-motor symptoms ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน**

การศึกษาผลของ rotigotine ต่อการควบคุมอาการ non-motor symptoms ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน มีจุดเริ่มต้นจากการศึกษา RECOVER (Randomized Evaluation of the 24-hour Coverage: Efficacy of Rotigotine) ของ Trenkwalder C และ

คณะ<sup>(9)</sup> ปี ค.ศ. 2011 เป็นการศึกษาแบบ multinational, double-blind, placebo controlled trial, Phase 3b ใน 12 ประเทศ ระหว่างปี ค.ศ. 2007 – 2008 เนื่องจากมีข้อมูลจากการศึกษาก่อนการศึกษา RECOVER ว่าอาการ early morning akinesia มีความสัมพันธ์กับอาการ nocturnal sleep disturbance และเมื่อเกิดอาการนี้แล้วอาจมีอาการ non-motor symptoms อื่นๆ ตามมา เช่น nocturnal pain, insomnia เป็นต้น และมีข้อมูลว่ายาที่มีประสิทธิภาพในการควบคุม early morning และ nocturnal symptoms ควรเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยาวแบบต่อเนื่อง ซึ่ง rotigotine transdermal patch มีข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่ว่าสามารถลดอาการ early morning motor symptoms และ sleep disturbance ในผู้ป่วย Advanced-stage PD ได้<sup>(25)</sup> ดังนั้น การศึกษา RECOVER มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา rotigotine ชนิดแผ่นแปะเปรียบเทียบกับ placebo ต่ออาการ motor symptoms ในช่วงเช้า และการนอนหลับที่ไม่สงบช่วงกลางคืน (nocturnal sleep disturbance) รวมถึงศึกษาผลลัพธ์ด้าน non-motor symptoms อื่นๆ ร่วมด้วย เช่น NMS, BDI-II เป็นต้น โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีความรุนแรง H&Y stage I-IV ที่ไม่สามารถควบคุม motor symptoms ช่วงเช้าได้ ได้ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเหมาะสมจำนวน 287 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่ม early morning motor symptoms ที่ได้รับยาแผ่นแปะ rotigotine หรือ placebo โดยการสุ่มในอัตราส่วน 2:1 ได้กลุ่ม rotigotine จำนวน 190 คน (อายุเฉลี่ย 64.8±9.3 ปี) และกลุ่ม placebo จำนวน 97 คน (อายุเฉลี่ย 64.4±10.6 ปี) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสัน คือ 4.6±4.2 และ 4.9±4.6 ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยา levodopa ร่วมด้วย (ในขนาดที่คงที่อย่างน้อย 28 วัน) และร้อยละ 14 ของผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการซึมเศร้า วิธีการวิจัยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับแผ่นแปะที่มีลักษณะเหมือนกัน แผ่นวันละ 1 ครั้งในช่วงเช้า เป็นเวลา 24 ชั่วโมง การรักษาจะค่อย ๆ ปรับขนาดยาจนได้ขนาดยาที่เหมาะสม โดยเริ่มต้นจากขนาด 2 mg/24 hr และเพิ่มขนาดขึ้นสัปดาห์ละ 2 mg/24 hr ขนาดยาสูงสุด 16 mg/24 hr ซึ่งใช้เวลาในการปรับขนาดยา (titration period) 1-8 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะเข้าสู่ช่วงคงระดับยา (maintenance period) ในขนาดที่เหมาะสม (optimal dose) เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผลการศึกษา RECOVER ซึ่งเปรียบเทียบอาการหลังสิ้นสุด maintenance period กับ baseline พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rotigotine มีอาการ early morning motor symptoms จากคะแนน UPDRS Part III ลดลง 7 คะแนน และลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo (p=0.0002) ส่วนอาการด้าน non-motor symptoms พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rotigotine มีค่าเฉลี่ยของ NMS total score ที่ลดลงมากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (LS mean [95% CI] treatment difference -6.65 [-11.99, -1.31]; P = 0.015) เมื่อพิจารณาคะแนนแยกแต่ละโดเมนของ NMS ได้แก่ cardiovascular, sleep/fatigue, mood/cognition,

perception/hallucinations, attention/memory, gastrointestinal tract, urinary, sexual function และ Miscellaneous พบว่าโดเมน ปัญหาการนอนหลับ/อาการอ่อนเพลีย (sleep/fatigue) และโดเมน ปัญหาทางอารมณ์/ความจำ (mood/cognition) เป็นส่วนที่ยา rotigotine ให้ผลที่ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (LS mean [95% CI] -2.03 [-3.31, -0.75]; P = 0.002 และ -3.40 [-5.22, -1.58]; P = 0.0003 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rotigotine มีผลทำให้คะแนน BDI-II ลดลงได้มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (LS mean [95% CI] -2.01 [-3.55, -0.47]; P = 0.011) จากการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ายาแผ่นแปะ rotigotine สามารถลดอาการ early morning motor symptoms และมีแนวโน้มทำให้อาการส่วนหนึ่งของ non-motor symptoms คือ sleep/fatigue และ mood/cognition ลดลง รวมถึงการลดอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยด้วย<sup>(9)</sup> จึงทำให้มีการศึกษาอื่นๆ ถึงประสิทธิภาพของ rotigotine transdermal patch ต่อ non-motor symptoms ตามมาอีกหลายการศึกษา ดังตารางที่ 4

การศึกษาของ Chaudhuri KR และคณะ<sup>(26)</sup> (ค.ศ. 2013) ได้ทำการศึกษา RECOVER มาวิเคราะห์ต่อแบบ post hoc analysis โดยพิจารณาเฉพาะเจาะจงต่อด้าน non-motor symptoms ของยา rotigotine มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา rotigotine ต่ออาการทาง non-motor symptoms ในส่วนของโดเมน sleep/fatigue และ mood/apathy ของ NMSS จากการศึกษาที่พบว่ายา rotigotine ชนิดแผ่นแปะน่าจะมีประสิทธิภาพในทางบวกในการทำให้อาการเพลีย/อ่อนล้า อาการด้านอารมณ์ ได้แก่ ภาวะซึมเศร้า ภาวะสิ้นยินดี และการขาดความสนใจในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันดีขึ้นได้

การศึกษาของ Antonini A และคณะ<sup>(27)</sup> (ค.ศ. 2015) ทำการศึกษาแบบ multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial ใน 12 ประเทศ ระหว่างปี ค.ศ. 2011 – 2012 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ที่ใช้ NMSS เป็นผลลัพธ์หลัก (primary outcome) เพื่อประเมินผลการรักษาทาง non-motor symptoms ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันของยา rotigotine จากการศึกษาที่สรุปได้ว่า rotigotine มีประโยชน์ต่ออาการทาง motor symptoms และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยพาร์กินสัน ที่ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สำหรับด้าน non-motor symptoms ที่วัดจากการเปลี่ยนแปลงของคะแนน NMSS total score นั้นพบว่ายา rotigotine ไม่แตกต่างจาก placebo แต่หากพิจารณาในแต่ละโดเมนของ NMSS จะพบว่ายา rotigotine มีผลทำให้คะแนนในโดเมน mood/apathy ลดลงได้มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษา RECOVER<sup>(9, 26)</sup>

การศึกษาของ Hauser RA และคณะ<sup>(28)</sup> (ค.ศ. 2016) ทำการศึกษาแบบ multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-arm, phase 4 ในสหรัฐอเมริกาจำนวน 19 สถานที่ และในยุโรป 11 สถานที่ ระหว่างปี ค.ศ. 2013-2014 เป็น

การศึกษาแบบ placebo-controlled trial ที่ประเมินผลของยา rotigotine ต่ออาการขาดความสนใจ (apathy) เป็นผลลัพธ์หลัก (primary outcome) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยา rotigotine ชนิดแผ่นแปะต่อการรักษา apathy และอาการทาง motor symptoms ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการ apathy ร่วมด้วย พบว่า rotigotine ทำให้อาการทาง motor symptoms และการทำกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยพาร์กินสันดีขึ้น แต่ผลต่ออาการ apathy นั้นยังไม่ชัดเจน เนื่องจากผลของยาทั้งขนาดต่ำและขนาดสูงไม่แตกต่างผลของ placebo และไม่พบประโยชน์ต่อภาวะซึมเศร้าจากการประเมินด้วย BDI-II ด้วย โดยผลของการศึกษาด้าน non-motor symptoms ให้ผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า<sup>(9, 26, 27)</sup> สำหรับการศึกษาของ Chung SJ และคณะ<sup>(29)</sup> (ค.ศ. 2016) ทำการศึกษาแบบ multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 4 ในโรงพยาบาล 29 แห่งของประเทศเกาหลีใต้ ระหว่างปี 2012-2014 เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาผลของ rotigotine ต่ออาการซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเป็นผลลัพธ์หลัก โดยมี primary efficacy outcomes คือ การเปลี่ยนแปลงค่า HAM-D 17 จากช่วง baseline จนถึงช่วงสิ้นสุดการคงระดับยา และ secondary efficacy outcomes คือ การเปลี่ยนแปลงของตัววัดผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับด้านอารมณ์อื่นๆ จากช่วง baseline จนถึงช่วงสิ้นสุด maintenance phase ประกอบด้วยค่า BDI-II และ AS total score เป็นต้น จากการศึกษาสรุปได้ว่า rotigotine ไม่ได้เห็นผลชัดเจนในการทำให้อาการซึมเศร้าดีขึ้น เมื่อพิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงของค่า HAM-D 17 และค่า BDI-II แต่ rotigotine มีผลทำให้อาการทาง motor symptoms และอาการ apathy ของผู้ป่วยดีขึ้น

## อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรระวังของยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่ผิวหนังบริเวณที่แปะยาพบได้บ่อยประมาณ 15-46% เช่น อาการบวม ปวดแสบร้อน โดยความรุนแรงอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรงแต่อาการจะดีขึ้นหลังหยุดยา ส่วนอาการไม่พึงประสงค์จาก dopaminergic ที่มีรายงาน  $\geq 5\%$  ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร (คลื่นไส้ อาเจียน), อาการง่วงนอน, เวียนศีรษะ สำหรับอาการเคลื่อนไหวมากผิดปกติหรืออาการยุกยิก (dyskinesia) พบได้ 17% ในการศึกษาแบบ long-term ในผู้ป่วย early-stage PD ส่วนอาการ augmentation” ซึ่งเป็นอาการของ RLS ที่แยแส พบได้ 13% จากการติดตามในผู้ป่วย RLS เป็นเวลานาน 5 ปี

ข้อควรระวังการใช้ยา เนื่องจากชั้น backing film ของแผ่นแปะประกอบด้วย aluminium หากผู้ป่วยต้องได้รับการทำ magnetic resonance imaging หรือ cardioversion ควรลอกแผ่นแปะออกก่อน เพื่อป้องกันผิวหนังไหม้

## ตารางที่ 4 การศึกษาของ rotigotine transdermal patch ต่อ non-motor symptoms ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

| การศึกษารูปแบบ   | วิธีการศึกษา   | ผลการศึกษา  |
|--|--|---|
| Chaudhuri KR และคณะ <sup>(26)</sup> (2013)   | ศึกษาผู้ป่วย PD 287 คน ที่ได้ขนาด 2 mg/24 hr -16 mg/24 hr (optimal dose) โดยนการศึกษา RECOVER <sup>(9)</sup> มาวิเคราะห์ด้วยแบบ post hoc analysis พิจารณาเฉพาะเจาะจงต่อด้าน non-motor symptoms   | <p>ค่าเฉลี่ยคะแนน NMS ในโดเมนต่าง ๆ หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-โดเมน sleep/fatigue พบว่า rotigotine ให้ผลที่เหนือกว่า placebo ในการลดคะแนนข้อ "fatigue (tiredness) or lack of energy" อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (LS mean [95% CI] treatment difference -1.18 [-1.73, -0.62]; P &lt; 0.0001)</p> <p>-โดเมน mood/apathy พบว่ากลุ่ม rotigotine ให้ผลที่เหนือกว่า placebo พบคะแนนของโดเมนนี้ จำนวน 4 ใน 7 ข้อ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีอาการดังกล่าวในช่วงสิ้นสุดการรักษา ได้แก่</p> <p>1) การขาดความสนใจ (apathy) ในข้อ "lost interest in surroundings" (LS mean [95% CI] treatment difference -0.82 [-1.18, -0.46]; P &lt; 0.0001) และข้อ "lost interest in doing things" (-1.11 [-1.56, -0.66]; P &lt; 0.0001)</p> <p>2) ภาวะซึมเศร้าในข้อ "seems sad or depressed" (0.63 [-1.07, -0.18]; P = 0.0056) ซึ่งสอดคล้องกับคะแนน BDI-II ที่ลดลงในการศึกษา RECOVER<sup>(9)</sup></p> <p>3) ภาวะสิ้นยินดี (anhedonia) ข้อ "difficulty experiencing pleasure" (-0.51 [-0.96, -0.06]; P = 0.0260)</p> <p>ค่าเฉลี่ยคะแนน NMS โดเมนต่าง ๆ หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-NMSS total scores ในกลุ่ม rotigotine และ placebo ลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 95% CI (-3.58 [-8.43, 1.26]; P = 0.147)</p> <p>-แต่ละโดเมนของ NMSS พบว่า โดเมน mood/apathy และ miscellaneous ของกลุ่มที่ได้รับ rotigotine ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 95% CI โดยมีความแตกต่างของการรักษาเท่ากับ -1.81 (-3.59, -0.02); P = 0.047 และ -1.04 (-2.06, -0.03); P = 0.043 ตามลำดับ</p> <p>ค่าเฉลี่ยคะแนน UPDRS III (motor) และ PDQ-39 (quality of life) หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-กลุ่ม rotigotine ทำให้คะแนน UPDRS III และ PDQ-39 ลดลงได้มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความแตกต่างของการรักษาเท่ากับ -2.60 (-4.27, -0.92); P = 0.002 สำหรับ UPDRS III และ -2.79 (-5.21, -0.37); P = 0.024 สำหรับ PDQ-39 ตามลำดับ</p>   |
| Antonini A และคณะ <sup>(27)</sup> (2015) multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial | <p>-ศึกษาผู้ป่วย PD (H&amp;Y stage I-IV) ที่มีค่า NMSS <math>\geq</math> 40 จำนวน 349 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ rotigotine : placebo จำนวน 224 คน : 125 คน</p> <p>-กลุ่ม rotigotine อายุเฉลี่ย 68.0<math>\pm</math>9.4 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยเป็น PD 2.8 ปี ส่วนใหญ่มี H&amp;Y stage II หากไม่ใช้ levodopa จะได้รับ rotigotine (optimal dose) <math>\leq</math> 8 mg/24 hr (เริ่มต้น 2 mg/24 hr) แต่หากใช้ levodopa ร่วมด้วยจะได้รับ rotigotine (optimal dose) <math>\leq</math> 16 mg/24 hr (เริ่มต้น 4 mg/24 hr) ระยะเวลา maintenance phase นาน 12 สัปดาห์</p>  | <p>Primary efficacy outcomes คือ การเปลี่ยนแปลงคะแนน Apathy Scale (AS) โดยผู้ป่วย, ค่า UPDRS II+III total score หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>คะแนน AS เทียบระหว่างกลุ่ม rotigotine ทั้งขนาดต่ำและขนาดสูงกับ placebo ไม่แตกต่างกัน โดยค่าแตกต่างระหว่าง rotigotine ขนาดต่ำกับ placebo ที่ 95% CI เท่ากับ 0.04 (-2.42, 2.50); P = 0.977 และ rotigotine ขนาดสูงกับ placebo เท่ากับ -0.22 (-2.61, 2.18), p = 0.859</p> <p>ค่า UPDRS II+III ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบระหว่างกลุ่ม rotigotine ขนาดต่ำกับ placebo เท่ากับ -7.29 (-12.30, -2.28); P = 0.005 และกลุ่ม rotigotine ขนาดสูงกับ placebo เท่ากับ -6.06 (-10.90, -1.21); P = 0.015</p> <p>Secondary efficacy outcomes คือ การเปลี่ยนแปลงค่า NMSS ในโดเมน mood/apathy และค่า BDI-II จาก baseline หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-กลุ่ม rotigotine ขนาดสูงให้ผลที่ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่าลดลง -3.88 (-7.46, -0.30); P = 0.034 แต่กลุ่ม rotigotine ขนาดต่ำไม่แตกต่างจาก placebo พบว่าเฉพาะคะแนนของส่วน apathy ได้แก่ "lost interest in surroundings", "lost interest in doing things", "has flat moods" และ "difficulty experiencing pleasure" ทั้งกลุ่ม rotigotine ขนาดต่ำ และขนาดสูงระดับคะแนนสูงกว่า placebo โดยมีความแตกต่างเท่ากับ -3.14 (-5.76, -0.51); P = 0.0196 และ -3.09 (-5.58, -0.60); P = 0.0156 ตามลำดับ</p> <p>อาการที่สัมพันธ์กับภาวะซึมเศร้า คือ NMSS ในโดเมน mood/apathy "Seems sad or depressed" และค่า BDI-II ซึ่งประเมินภาวะซึมเศร้า พบว่าลดลงไม่ต่างกันระหว่างกลุ่ม rotigotine และ placebo</p> <p>Primary efficacy variables คือ การเปลี่ยนแปลงผลประเมินอาการซึมเศร้าจากค่า HAM-D 17 หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-กลุ่ม rotigotine และ placebo ไม่มีความแตกต่างกัน โดยมีความแตกต่างของคะแนนเท่ากับ (LS mean [95% CI]) -1.12 [-2.56, 0.33]; P = 0.1286)</p> <p>Secondary efficacy outcomes คือ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงคะแนน BDI-II, Apathy Scale (AS), UPDRS II, III และ UPDRS II+III หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-กลุ่ม rotigotine มีค่า BDI-II ลดลง ไม่แตกต่างกับ placebo โดยมีความแตกต่างของคะแนนเท่ากับ -1.19 [-3.22, 0.85]; P = 0.2530</p> <p>-กลุ่ม rotigotine มีค่า AS score ลดลงมากกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความแตกต่างกันเท่ากับ -1.27 [-2.46, -0.07]; P = 0.0378</p> <p>กลุ่ม rotigotine ให้ผลที่ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความแตกต่างของ UPDRS II subscore (-0.85 [-1.52, -0.18], P = 0.0127), UPDRS III Subscore (1.68 [-2.98, -0.37]; P = 0.0118) และค่า UPDRS II + III total score (-2.55 [-4.24, -0.87]; P = 0.0031)</p> |
| Hauser RA และคณะ <sup>(28)</sup> (2016) /multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-arm, phase 4     | <p>-ศึกษาผู้ป่วย PD (H&amp;Y stage I-V) มี UPDRS Part I item 4 score (motivation) <math>\geq</math> 2 คะแนน และมีค่าเฉลี่ย AS score <math>\geq</math> 14 คะแนน ซึ่งแสดงถึงการมีอาการ apathy จำนวน 112 คน</p> <p>-แบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยการสุ่มอย่างตามระยะของโรค คือ early-stage PD หรือ advanced stage PD ให้ได้รับ rotigotine ในขนาดต่ำ ขนาดสูง หรือ placebo ในอัตราส่วน 1:1:1 ขนาดยา rotigotine เริ่มต้น 2 mg/24 hr ใน early-stage PD และ 4 mg/24 hr ใน advanced-stage PD</p> <p>-ขนาดยาที่เหมาะสมที่ควบคุมอาการ PD และอาการ apathy (optimal dose) สำหรับกลุ่มที่ได้รับ rotigotine ขนาดต่ำ คือ 6 mg/24 hr ในผู้ป่วย early PD และ 8 mg/24 hr ใน advanced PD และกลุ่มที่ได้รับยา rotigotine ขนาดสูง คือ 8 mg/24 hr ใน early PD และ 16 mg/24 hr ใน advanced PD โดยคงขนาดยาในระดับที่เหมาะสม (maintenance phase) เป็นเวลา 12 สัปดาห์</p> | <p>ค่าเฉลี่ยคะแนน NMS ในโดเมนต่าง ๆ หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-โดเมน sleep/fatigue พบว่า rotigotine ให้ผลที่เหนือกว่า placebo ในการลดคะแนนข้อ "fatigue (tiredness) or lack of energy" อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (LS mean [95% CI] treatment difference -1.18 [-1.73, -0.62]; P &lt; 0.0001)</p> <p>-โดเมน mood/apathy พบว่ากลุ่ม rotigotine ให้ผลที่เหนือกว่า placebo พบคะแนนของโดเมนนี้ จำนวน 4 ใน 7 ข้อ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีอาการดังกล่าวในช่วงสิ้นสุดการรักษา ได้แก่</p> <p>1) การขาดความสนใจ (apathy) ในข้อ "lost interest in surroundings" (LS mean [95% CI] treatment difference -0.82 [-1.18, -0.46]; P &lt; 0.0001) และข้อ "lost interest in doing things" (-1.11 [-1.56, -0.66]; P &lt; 0.0001)</p> <p>2) ภาวะซึมเศร้าในข้อ "seems sad or depressed" (0.63 [-1.07, -0.18]; P = 0.0056) ซึ่งสอดคล้องกับคะแนน BDI-II ที่ลดลงในการศึกษา RECOVER<sup>(9)</sup></p> <p>3) ภาวะสิ้นยินดี (anhedonia) ข้อ "difficulty experiencing pleasure" (-0.51 [-0.96, -0.06]; P = 0.0260)</p> <p>ค่าเฉลี่ยคะแนน NMS โดเมนต่าง ๆ หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-NMSS total scores ในกลุ่ม rotigotine และ placebo ลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 95% CI (-3.58 [-8.43, 1.26]; P = 0.147)</p> <p>-แต่ละโดเมนของ NMSS พบว่า โดเมน mood/apathy และ miscellaneous ของกลุ่มที่ได้รับ rotigotine ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 95% CI โดยมีความแตกต่างของการรักษาเท่ากับ -1.81 (-3.59, -0.02); P = 0.047 และ -1.04 (-2.06, -0.03); P = 0.043 ตามลำดับ</p> <p>ค่าเฉลี่ยคะแนน UPDRS III (motor) และ PDQ-39 (quality of life) หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-กลุ่ม rotigotine ทำให้คะแนน UPDRS III และ PDQ-39 ลดลงได้มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความแตกต่างของการรักษาเท่ากับ -2.60 (-4.27, -0.92); P = 0.002 สำหรับ UPDRS III และ -2.79 (-5.21, -0.37); P = 0.024 สำหรับ PDQ-39 ตามลำดับ</p>   |
| Chung SJ และคณะ <sup>(29)</sup> (2016) multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 4                 | <p>-ศึกษาผู้ป่วย PD (H&amp;Y stage I-III) ที่มีอาการทาง motor symptoms คงที่แล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และมีภาวะซึมเศร้าที่ BDI-II <math>\geq</math> 16 คะแนน (เทียบเท่ากับ HAM-D 17 score 12 คะแนน) จำนวน 380 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ rotigotine 184 คน และ placebo และ 196 คน ส่วนใหญ่ใช้ยา levodopa ร่วม</p> <p>-กลุ่มที่ได้รับยา rotigotine หากไม่ใช้ levodopa ร่วมด้วย (early-stage PD) จะได้รับ rotigotine เริ่มต้นที่ 2 mg/24 hr และปรับเพิ่มได้สูงสุด <math>\leq</math> 8 mg/24 hr แต่หากใช้ levodopa ร่วมด้วย</p> <p>(advanced-state PD) จะเริ่มต้นที่ 4 mg/24 hr และปรับเพิ่มได้สูงสุด <math>\leq</math> 16 mg/24 hr จากนั้นจะให้คงขนาดที่เหมาะสม maintenance phase เป็นเวลา 8 สัปดาห์</p>  | <p>ค่าเฉลี่ยคะแนน NMS ในโดเมนต่าง ๆ หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-โดเมน sleep/fatigue พบว่า rotigotine ให้ผลที่เหนือกว่า placebo ในการลดคะแนนข้อ "fatigue (tiredness) or lack of energy" อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (LS mean [95% CI] treatment difference -1.18 [-1.73, -0.62]; P &lt; 0.0001)</p> <p>-โดเมน mood/apathy พบว่ากลุ่ม rotigotine ให้ผลที่เหนือกว่า placebo พบคะแนนของโดเมนนี้ จำนวน 4 ใน 7 ข้อ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีอาการดังกล่าวในช่วงสิ้นสุดการรักษา ได้แก่</p> <p>1) การขาดความสนใจ (apathy) ในข้อ "lost interest in surroundings" (LS mean [95% CI] treatment difference -0.82 [-1.18, -0.46]; P &lt; 0.0001) และข้อ "lost interest in doing things" (-1.11 [-1.56, -0.66]; P &lt; 0.0001)</p> <p>2) ภาวะซึมเศร้าในข้อ "seems sad or depressed" (0.63 [-1.07, -0.18]; P = 0.0056) ซึ่งสอดคล้องกับคะแนน BDI-II ที่ลดลงในการศึกษา RECOVER<sup>(9)</sup></p> <p>3) ภาวะสิ้นยินดี (anhedonia) ข้อ "difficulty experiencing pleasure" (-0.51 [-0.96, -0.06]; P = 0.0260)</p> <p>ค่าเฉลี่ยคะแนน NMS โดเมนต่าง ๆ หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-NMSS total scores ในกลุ่ม rotigotine และ placebo ลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 95% CI (-3.58 [-8.43, 1.26]; P = 0.147)</p> <p>-แต่ละโดเมนของ NMSS พบว่า โดเมน mood/apathy และ miscellaneous ของกลุ่มที่ได้รับ rotigotine ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 95% CI โดยมีความแตกต่างของการรักษาเท่ากับ -1.81 (-3.59, -0.02); P = 0.047 และ -1.04 (-2.06, -0.03); P = 0.043 ตามลำดับ</p> <p>ค่าเฉลี่ยคะแนน UPDRS III (motor) และ PDQ-39 (quality of life) หลังสิ้นสุด maintenance phase เทียบกับ baseline</p> <p>-กลุ่ม rotigotine ทำให้คะแนน UPDRS III และ PDQ-39 ลดลงได้มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความแตกต่างของการรักษาเท่ากับ -2.60 (-4.27, -0.92); P = 0.002 สำหรับ UPDRS III และ -2.79 (-5.21, -0.37); P = 0.024 สำหรับ PDQ-39 ตามลำดับ</p>   |

## สรุป

Rotigotine ชนิดแผ่นแปะ เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคพาร์กินสันระยะแรก และโรคพาร์กินสันระยะท้าย รวมถึงกลุ่มอาการ restless legs syndrome ในระยะปานกลางและระยะรุนแรง ซึ่งประสิทธิภาพในการควบคุมอาการ motor symptoms ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน แสดงจากผลการศึกษาของอาการด้านการเคลื่อนไหวและการทำกิจวัตรประจำวันที่ดีขึ้น (คะแนน UPDRS II + III total score ที่ลดลง) แต่ผลต่ออาการ apathy และอาการซึมเศร้า ซึ่งเป็นอาการทาง non-motor symptoms ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันนั้น ผลการศึกษาทางคลินิกยังมีจำนวนน้อยและบางการศึกษาที่มีความไม่สอดคล้องกัน จึงทำให้ไม่สามารถสรุปผลด้านประสิทธิภาพของ rotigotine ชนิดแผ่นแปะ ต่ออาการ apathy และอาการซึมเศร้าได้ ดังนั้นจึงควรติดตามผลการศึกษาในอนาคตของ rotigotine ชนิดแผ่นแปะ ต่ออาการ apathy และอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันต่อไป โดยอาจพิจารณาติดตาม primary outcome ของ apathy ด้วยการเปลี่ยนแปลงของค่า AS และ NMSS ในโดเมน "mood/apathy" ที่เกี่ยวข้องกับภาวะ apathy และอาจพิจารณาติดตาม primary outcome ของอาการซึมเศร้า ด้วยการเปลี่ยนแปลงของค่า BDI-II, HAM-D และ NMSS ในโดเมน "mood/apathy" ที่เกี่ยวข้องกับภาวะซึมเศร้า

## เอกสารอ้างอิง

1. European Parkinson's Disease Association. What is Parkinson's? [Internet]. EPDA; 2017 [cited 2017 Feb 15]. Available from: <http://www.epda.eu.com/about-parkinson-s/>.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.
3. รุ่งโรจน์ พิทยศิริ. คู่มือแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคพาร์กินสันสำหรับแพทย์ในเวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: ศูนย์รักษาโรคพาร์กินสัน และกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ; 2553.
4. Neupro® (rotigotine transdermal system). Highlights of prescribing information [Internet]. Smyrna: UCB Group of Companies; 2016 [cited 2017 Feb 15]. Available from: <https://www.neupro.com/neupro-prescribing-information.pdf?v=1489766618>.
5. Elshoff JP, Cawello W, Andreas JO, Mathy FX, Braun M. An update on pharmacological, pharmacokinetic properties and drug-drug interactions of rotigotine transdermal system in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Drugs* 2015;75(5):487-501.
6. MIMS. Rotigotine [Internet]. MIMS; 2017 [cited 2017 Feb 15]. Available from: <https://www.mims.com/thailand/drug/info/neupro/>.
7. Rascol O, Perez-Lloret S. Rotigotine transdermal delivery for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(4):677-91.
8. Scheller D, Ullmer C, Berkels R, Gwarek M, Lubbert H. The in vitro receptor profile of rotigotine: a new agent for the treatment of

- Parkinson's disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2009;379(1):73-86.
9. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011;26(1):90-9.
10. European Parkinson's Disease Association. What is Parkinson's? [Internet]. EPDA; 2017 [cited 2017 Feb 15]. Available from: <http://www.epda.eu.com/about-parkinson-s/symptoms/rating-scales/>.
11. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4(2):121-32.
12. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry* 2007;4(7):28-37.
13. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4(2):134-9.
14. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67(3):588-97.
15. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013;150(2):384-8.
16. Oxford University Innovation. Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39 and PDQ-8) [Internet]. University of Oxford; 2017 (Accessed on Feb. 15, 2017, at <https://innovation.ox.ac.uk/outcome-measures/parkinsons-disease-questionnaire-pdq-39-pdq-8/>).
17. Tambasco N, Simoni S, Marsili E, Sacchini E, Murasecco D, Cardaioli G, et al. Clinical aspects and management of levodopa-induced dyskinesia. *Parkinsons Dis* 2012;2012:745-47.
18. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003;60(12):1721-8.
19. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;68(4):272-6.
20. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AH. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007;22(16):2398-404.
21. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology* 2007;68(16):1262-7.
22. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6(6):513-20.
23. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, Oertel WH, Garcia-Borreguero D, de Weerd AW, et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(7):595-604.
24. Hening WA, Allen RP, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Becker P, et al. Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord* 2010;25(11):1675-83.



25. Pahwa R, Poewe W, Lyons KE, Borojerdi B. Changes in early morning motor status following adjunctive treatment of advanced Parkinson's disease with rotigotine transdermal system in two large, placebo-controlled trials (PREFER and CLEOPATRA-PD). *Mov Disord* 2009;24:S280.
26. Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(7):660-5.
27. Antonini A, Bauer L, Dohin E, et al. Effects of rotigotine transdermal patch in patients with Parkinson's disease presenting with non-motor symptoms - results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2015; 22(10):1400-7.
28. Hauser RA, Slawek J, Barone P, Dohin E, Surmann E, Asgharnejad M, et al. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of apathy and motor symptoms in Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2016;16:90.
29. Chung SJ, Asgharnejad M, Bauer L, Ramirez F, Jeon B. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(11):1453-61.

Editorial note  
Manuscript received in original form on December 10, 2017;  
accepted in final form on March 10, 2018