

# ÎMBUNĂTĂȚIREA SIMPTOMATOLOGIEI CLINICE A PACIENȚILOR SUFERINZI DE DEMENTĂ ALZHEIMER SUB TRATAMENT CU RIVASTIGMINĂ PLASTURE TRANSDERMIC (EXELON PATCH) LA PERSOANE ANTERIOR TRATATE CU INHIBITORI DE ACETILCOLINESTERAZĂ ADMINISTRAȚI PE CALE ORALĂ – STUDIUL EVIDENCE-AD

*Improvement of clinical symptoms of Alzheimer's Disease patients undergoing rivastigmine patch, previously treated with acetylcholinesterase inhibitors orally administered – EVIDENCE-AD Study*

**Prof. Dr. Cătălina Tudose<sup>1</sup>, Prof. Dr. Florin Tudose<sup>2</sup>, Asist. Univ. Dr. Roxana Dinu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

<sup>2</sup>Universitatea „Spiru Haret“, București

## REZUMAT

Studiul se înscrie în cadrul preocupărilor actuale ale clinicienilor și cercetătorilor de a prelungi perioada în care persoana suferindă reușește să-și mențină autonomia, să funcționeze independent, contribuind astfel la reducerea suferinței pacienților și a familiilor lor, precum și la reducerea costurilor directe și indirecte legate de diagnosticarea și îngrijirea persoanelor cu tulburări cognitive majore de tip Alzheimer.

Demența Alzheimer reprezintă o problemă majoră de sănătate publică și socio-economică. Potrivit datelor statistice recente, se estimează că 7,3 milioane de persoane din Uniunea Europeană prezintă o anumită formă de demență, demența Alzheimer fiind cea mai frecventă formă și reprezentând aproximativ 50-70% dintre cazurile cu acest tip de patologie. Odată cu creșterea ponderii vârstnicilor în populația generală, numărul persoanelor afectate va fi din ce în ce mai mare, fenomenul îmbătrânirii demografice fiind caracteristic și României.

Costurile ridicate medicale și nemedicale, directe și indirecte, au conferit acestei patologii un rol prioritar în programele de sănătate în majoritatea țărilor europene.

Studiul se înscrie în eforturile generale ale specialiștilor și cercetătorilor pentru dezvoltarea de terapii care să aducă îmbunătățiri clinice semnificative, să scadă gradul de dificultate al îngrijirii și să îmbunătățească astfel calitatea vieții persoanelor suferinde, a îngrijitorilor și familiilor lor.

Studiul EVIDENCE-AD este un studiu multicentric, non-intervențional și observațional care a urmărit evoluția simptomatologiei pacienților suferinzi de Demență Alzheimer anterior tratați cu inhibitori de acetilcolinesterază administrați pe cale orală.

S-a aplicat tratament cu Exelon plasture transdermic de 4,6 mg și respectiv 9,5 mg unui număr de 955 de pacienți tratați anterior cu diferite tipuri de antidemențiale: inhibitori de acetilcolinesterază, antidemențiale nespecifice, inhibitori de NMDA, criteriile de selecție fiind complianța nesatisfăcătoare și/sau eficiența nesatisfăcătoare și/sau probleme de tolerabilitate.

Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 6 luni, din mai 2011 până în februarie 2012 (3 luni de recrutare și 6 luni perioadă de observație). Au existat 3 vizite (V0 baseline, V1 la o lună și V2 vizita finală la 6 luni). Evaluările clinice și neuropsihologice au constatat în aplicarea scalelor CGIC (Clinical Global Impression of Change), MMSE (Mini Mental State Examination) și un chestionar de evaluare asupra preferinței aparținătorului pacientului privind ușurința aplicării tratamentului cu plasture și satisfacția față de acest tratament (elaborat de autori).

**Cuvinte cheie:** Demență Alzheimer (DA), plasture transdermic (patch)

Adresa de corespondență:

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

e-mail: cristina.gavrila@novartis.com

**ABSTRACT**

This study is part of the current concerns of clinicians and researchers to extend the period of time of autonomy and independent function for the Alzheimer's disease patients and thus reduced sufferance of the patients and their families as well as decreased direct and indirect costs related to the diagnosis and medical care of the people with major cognitive impairment of the Alzheimer type.

Alzheimer's Dementia is a major public health and socio-economic problem. According to recent statistics, it is estimated that 7.3 million people in the European Union have some form of dementia, Alzheimer's dementia being the most common form and accounting for approximately 50-70% of cases with this type of pathology. Considering the higher percentage of elderly in the general population the number of people affected will increase accordingly, the aging population phenomenon existing also in Romania.

The high medical and non-medical costs, direct and indirect, have given this pathology a major role in the health programs in the most European countries.

The study is part of the overall efforts of the specialists and researchers to develop therapies that bring clinically significant improvements, decrease the difficulty of medical care and thus improve the quality of life of patients, carers and their families.

EVIDENCE-AD is a multicenter, non-interventional and observational study that followed the evolution of the Alzheimer patients symptoms previously treated with acetylcholinesterase inhibitors administered orally.

A total of 955 patients previously treated with different types of antedementia drugs: acetylcholinesterase inhibitors, nonspecific antedementia drugs, NMDA inhibitors, were treated with Exelon patch of 4.6 mg and 9.5 mg. The selection criteria were unsatisfactory compliance and/or unsatisfactory efficiency and/or tolerability issues.

The study was conducted over a period of 6 months, from May 2011 to February 2012 (3 months – recruitment period and 6 months – observation period). The schedule included 3 visits (V0 baseline, V1 after one month and V2 the final visit at 6 months).

Clinical and neuropsychological evaluations consisted in: CGIC (Clinical Global Impression of Change), MMSE (Mini Mental State Examination) and a questionnaire rating the patient's scarier preference regarding the easiness of patch treatment application and satisfaction with the treatment (developed by authors).

**Key words:** Alzheimer's Dementia (DA), patch

**OBIECTIVE**

Obiective primare: evaluarea proporției pacienților cu Demență Alzheimer la care s-au observat o îmbunătățire clinică; evaluarea a fost efectuată de către clinicieni după 6 luni de tratament cu Exelon Patch, prin intermediul scalei CGIC (Clinical Global Impression of Change).

Obiective secundare: evaluarea îngrijitorilor și satisfacția acestora după tratamentul cu Exelon Patch; evaluarea funcțiilor cognitive (MMSE) și complianța pacienților cu Demență Alzheimer care urmează tratament transdermic cu Exelon Plasture.

**MOTIVAȚIA STUDIULUI**

Famiile care îngrijesc persoane cu Demență Alzheimer au un rol cheie în îngrijirea acestora, iar administrarea medicației reprezintă în marea majoritate a cazurilor responsabilitatea îngrijitorilor. Implementarea sistemului terapeutic transdermic (patch) pentru pacienți și îngrijitori și, nu în ultimul rând, pentru profesioniști este încă limitat în România.

Deși preferințele generale ale îngrijitorilor pentru terapia cu plasture versus terapia orală a fost evaluată anterior de Windbland et al., am considerat important să cunoaștem modalitatea de administrare, istoricul medicației și opinia îngrijitorilor/familiei, acestea putând contribuind la decizia cli-

nicienilor de a recomanda Exelon Patch în Demența Alzheimer.

**METODOLOGIE**

Acesta este un studiu multicentric, deschis, prospectiv, observațional, al pacienților cu Demență Alzheimer, cărora li s-a administrat anterior medicația orală cu inhibitori de acetilcolinesterază și care în prezent urmează tratament cu Exelon plasture transdermic.

Calcularea dimensiunii lotului s-a bazat pe o abordare precisă, prin estimarea proporției de pacienți cu DA, cu îmbunătățire clinică, evaluată la CGIC. Pentru a găsi numărul de pacienți necesari pentru acest studiu clinic s-a găsit următoarea formulă:

$$N = \frac{Z_p^2 \cdot p \cdot x \cdot (1 - p)}{w^2}$$

Unde:

N = numărul de pacienți pentru acest studiu clinic

Z<sub>p</sub> = valoarea Z apropiată nivelului de încredere

p = procentul de pacienți cu o îmbunătățire clinică în urma CGIC

w = jumătate din nivelul de încredere pentru interval p

În acest studiu clinic:

- Nivelul de încredere este stabilit la 95%
- Valoarea Z corespunzătoare nivelului de încredere de 95% este 1,96

- Valoarea  $w$  este stabilită la  $\pm 3,5\%$  (0,035)
- Procentul pacienților cu o îmbunătățire clinică în baza scalei CGIC se presupune a fi de 50% (0,5), din rațiuni conservatoare (pentru egalitate de șanse).

În baza acestor ipoteze, mărimea necesară a eșantionului pentru acest studiu este de 764 de pacienți. Presupunând faptul că rata de întrerupere a terapiei va fi de 20%, 955 de pacienți vor participa la studiu, pentru a putea avea 764 de pacienți disponibili.

## Populația

Pacienții cu demență de tip Alzheimer în stadiul ușor spre moderat-sever.

## Criterii de includere

- Decizia medicului în ceea ce privește recomandarea plastei transdermice de Exelon este independentă de acest studiu observațional și se bazează pe rezumatul caracteristicilor produsului aprobat local (RCP).
- Bărbați și femei care să nu aibă potențial de reproducere (sterilitate chirurgicală sau cel puțin 1 an post-menopauză), cu limita de vârstă minimă de 50 de ani
- Pacienți din ambulatoriu, suferind de demență Alzheimer probabilă conform criteriilor de diagnostic NINCDS-ADRDA și DSM-IV
- MMSE între 10 și 26
- Semnarea de către pacient a consimțământului informat
- Condiția ca îngrijitorul să locuiască cu pacientul pe timpul studiului sau să fie în contact zilnic cu acesta.

## Criterii de excludere

- Contraindicații de prescriere conform informațiilor cuprinse în RCP aprobat
- Folosirea simultană de inhibitori de colinesterază
- Participarea la alte studii simultane
- Diagnostic actual de leziune cutanată activă, care ar împiedica evaluarea cu acuratețe a capacității de adeziune a plastei și a gradului de iritație cutanată
- Pacienții cu bradicardie sub 50 de bătăi/minut și pacienții cu tulburări cardiace de conducere semnificative vor fi excluși din studiu ca o măsură de precauție, la aprecierea clinicianului
- Pacienții cu greutate corporală mai mică de 40 de kg

- Pacienții cu hipersensibilitate la inhibitori de colinesterază

Produsul medicamentos investigat: plaste transdermale Exelon de 4,6 și 9,5 mg (este un studiu observațional).

## Criterii de evaluare

- Principalul parametru CGIC la V3 (după 6 luni de tratament) – evaluarea de către investigator a CGIC
- Parametri secundari:
  - chestionarul aparținătorilor referitor la evaluarea și satisfacția privind tratamentul cu plaste;
  - MMSE la baseline și după 6 luni de tratament (V1 și V3);
  - menținerea pacientului pe tratament cu plaste transdermice (proportia pacienților care au terminat studiul).
- Statisticile descriptive pentru MMSE și CGIC s-au făcut stratificate după vârstă, sex, tratamentul urmat anterior pentru boala Alzheimer și motivul schimbării tratamentului.
- A fost estimată menținerea pacienților pe tratament și a fost evaluată tolerabilitatea tratamentului cu Exelon plaste.

## REZULTATE

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul softului IBM SPSS 20.0. S-a realizat o analiză în intenția de tratament (intention-to-treat-analysis), cu un prag de semnificație statistică ales  $p \leq 0,05$ , utilizând testul chi-pătrat, binomial și Wilcoxon pentru testarea semnificației statistice a diferențelor dintre proporții și, respectiv, dintre medii.

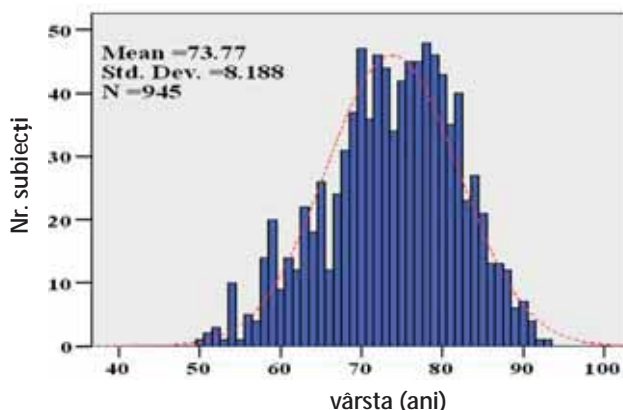
Un număr total de 951 pacienți diagnosticați cu boală Alzheimer au fost înrolați în studiu. Dintre aceștia 6 au fost excluși deoarece nu îndeplineau criteriul de vârstă (vârsta de cel puțin 50 de ani).

### 1. Caracteristicile demografice și de la înrolare

**1.1. Vârsta pacienților** incluși în studiu a variat între 50 ani (valoarea minimă) și 93 ani (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de  $73,77 \pm 81,88$  ani, valoarea cea mai frecvent consemnată fiind cea de 78 ani (mod = 78).

**1.2. Repartiția pe sexe** a lotului de studiu a înregistrat o preponderență feminină, cu un raport: F:M = 1,17 [53,7% feminin vs. 45,9% masculin,  $\chi^2 = 5,633$ ,  $p = 0,017$ ]. În 4 cazuri (reprezentând 0,4% din total), sexul pacienților nu a fost consemnat în CRF.

N	Valid	945
	Missing	0
Mean		73.77
Std. Error of Mean		0.266
Median		74.00
Mode		78
Std. Deviation		8.188
Minimum		50
Maximum		93



**1.3. Tratamentul curent al bolii Alzheimer la înrolarea în studiu:** Majoritatea pacienților înrolați în studiu se aflau în tratament [85,5% cu tratament vs. 14,5% fără tratament;  $\chi^2 = 47,446$ ,  $p < 0,0001$ ]. 234 pacienți (24,76%) se aflau în tratament cu rivastigmină terapie orală: 17,14% în monoterapie și, respectiv, 7,62% în terapie asociată.

**1.4. Patologii asociate:** Majoritatea pacienților incluși în studiu (61,69%) asociau bolii Alzheimer diabet zaharat (DZ), ateroscleroză (ATS), hipertensiune arterială (HTA), boală Parkinson sau alte afecțiuni, iar în 80,45% dintre cazuri aceștia primeau și tratament concomitent al comorbidităților asociate. În 4 cazuri (reprezentând 0,42% din total) prezența/absența patologiei asociate nu a fost consemnată în CRF.

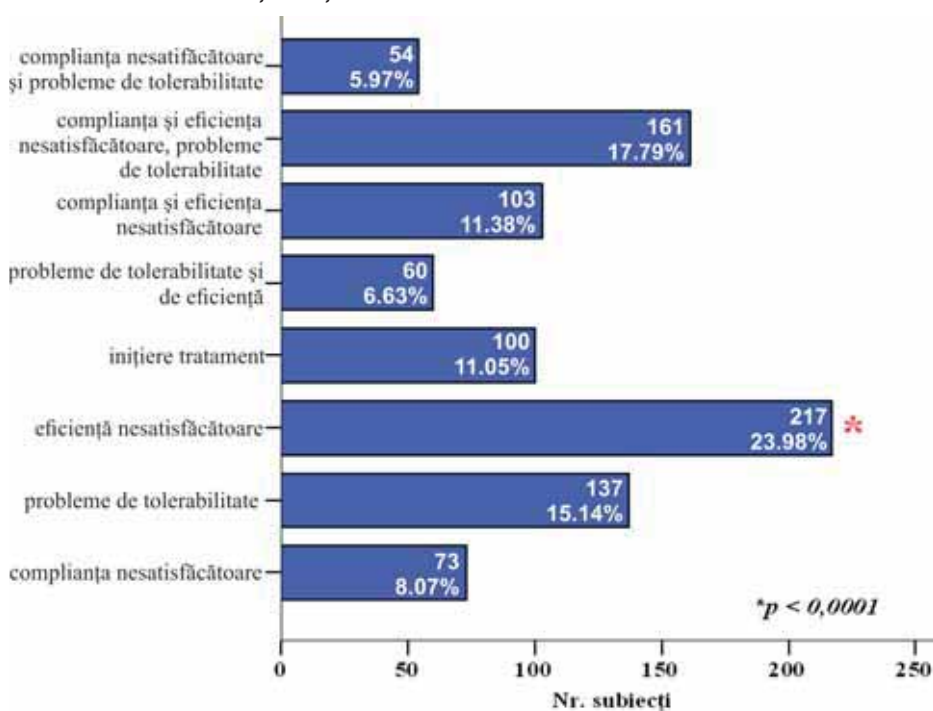
**2. Inițierea terapiei cu Exelon** plasture transdermic s-a realizat în majoritatea cazurilor utilizând plasturele de 4,6 mg/24h [78,97% – 4,6 mg/24h vs. 21,03% – 9,5 mg/24h;  $\chi^2 = 312,876$ ,  $p < 0,0001$ ]. În

14 cazuri (reprezentând 1,4% din total) doza de Exelon plasture transdermic la inițierea terapiei nu a fost consemnată în CRF.

Principalul motiv pentru care s-a inițiat tratamentul cu Exelon la pacienții lotului de studiu a fost reprezentat de eficiența nesatisfăcătoare a tratamentului anterior (în 541 dintre cazuri – 57,25%), urmat, în ordinea descrescătoare a frecvenței, de problemele de tolerabilitate și, respectiv, de complianța nesatisfăcătoare ale medicației anterioare (în 412 cazuri – 43,59% și, respectiv, în 288 de cazuri – 30,48% dintre cazuri) [ $\chi^2 = 193,192$ ,  $p < 0,0001$ ]. La 100 de pacienți – reprezentând 10,58% din total, inițierea tratamentului pentru Alzheimer s-a realizat cu Exelon plasture transdermic, acești pacienți fiind fără altă terapie pentru boala Alzheimer în antecedente.

În 40 de cazuri (reprezentând 4,23% din total) motivul inițierii terapiei nu a fost consemnat în CRF.

#### Motivația inițierii tratamentului cu EXELON Patch



## 2. Eficacitatea tratamentului cu Exelon plasure transdermic

### 2.1. Evoluția scorurilor ADCS-CGIC

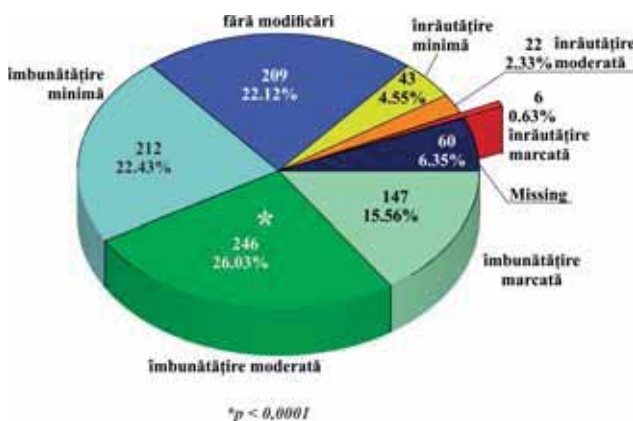
#### 2.1.1 Status cognitiv/mental

Față de baseline, după 24 de săptămâni de tratament cu EXELON plasure transdermic, la majoritatea pacienților (64,02% din total) s-a înregistrat o îmbunătățire a statusului cognitiv/mental, îmbunătățire care de cele mai multe ori s-a tradus prin creșterea performanței în mai mult de o arie cognitivă (îmbunătățire moderată – 26,03%), proporția acestor pacienți fiind statistic semnificativ mai mare decât cea a pacienților la care nu s-au consemnat modificări ale statusului cognitiv/mental sau a celor la care s-a consemnat un declin în acest domeniu (proporția acestora nu a depășit 10% din total) [îmbunătățire marcată – 16,6% vs. îmbunătățire moderată – 27,8% vs. îmbunătățire minimă – 24% vs. fără modificări – 23,6% vs. înrăutățire minimă – 4,9% vs. înrăutățire moderată – 2,5% vs. înrăutățire marcată – 0,7%;  $\chi^2 = 484.303, p < 0,0001$ ].

În 60 de cazuri (reprezentând 6,35% din total), nivelul de performanță al statusului cognitiv față de baseline nu a fost consemnat în CRF.

#### Nivelul de performanță al statusului cognitiv/mental față de baseline

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	îmbunătățire marcată	147	15.6	16.6
	îmbunătățire moderată	246	26.0	27.8
	îmbunătățire minimă	212	22.4	24.0
	fără modificări	209	22.1	23.6
	înrautățire minimă	43	4.6	4.9
	înrautățire moderată	22	2.3	2.5
	înrautățire marcată	6	0.6	0.7
	Total	885	93.7	100.0
Missing	System	60	6.3	
Total		945	100.0	



#### 2.1.2 Comportament

Față de baseline, după 24 de săptămâni de tratament cu EXELON plasure transdermic, la majoritatea pacienților (70,05% din total) s-a înregistrat o îmbunătățire a comportamentului, îmbunătățire care, de cele mai multe ori, s-a tradus prin creșterea performanței în cel puțin o arie comportamentală (îmbunătățire minimă și moderată – 50,8%), proporția acestor pacienți fiind statistic semnificativ mai mare decât cea a pacienților la care nu s-au consemnat modificări ale comportamentului sau a celor la care s-a consemnat un declin în acest domeniu (proporția acestora nu a depășit 10% din total). [îmbunătățire marcată – 20,5% vs. îmbunătățire moderată – 27,1% vs. îmbunătățire minimă – 27,1% vs. fără modificări – 18,8% vs. înrăutățire minimă – 3,2% vs. înrăutățire moderată – 2,4% vs. înrăutățire marcată – 0,9%;  $\chi^2 = 516.386, p < 0,0001$ ]

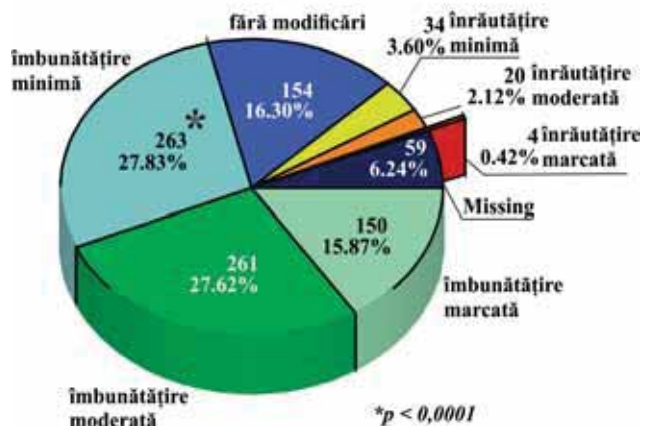
În 59 cazuri (reprezentând 6,24% din total) nivelul de performanță al comportamentului față de baseline nu a fost consemnat în CRF.

#### 2.1.3 Funcționarea globală

Față de baseline, după 24 de săptămâni de tratament cu EXELON plasure transdermic, la majoritatea pacienților (71,32% din total) s-a înregistrat o îmbunătățire a funcționării globale, îmbunătățire

#### Nivelul de performanță al funcționării globale față de baseline

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	îmbunătățire marcată	150	15.9	16.9
	îmbunătățire moderată	261	27.6	29.5
	îmbunătățire minimă	263	27.8	29.7
	fără modificări	154	16.3	17.4
	înrautățire minimă	34	3.6	3.8
	înrautățire moderată	20	2.1	2.3
	înrautățire marcată	4	0.4	0.5
	Total	886	93.8	100.0
Missing	System	59	6.2	
Total		945	100.0	



care de cele mai multe ori s-a tradus prin creșterea performanței într-o singură arie a acestui domeniu (îmbunătățire minimă – 27,8%), proporția acestor pacienți fiind statistic semnificativ mai mare decât cea a pacienților la care nu s-au consemnat modificări ale funcționării globale sau a celor la care s-a consemnat un declin în acest domeniu (proporția acestora nu a depășit 10% din total). [îmbunătățire marcată – 15,9% vs. îmbunătățire moderată – 29,5% vs. îmbunătățire minimă – 29,7% vs. fără modificări – 17,4% vs. înrăutățire minimă – 3,8% vs. înrăutățire moderată – 2,3% vs. înrăutățire marcată – 0,5%;  $\chi^2 = 276.242$ ,  $p < 0,0001$ ].

În 59 de cazuri (reprezentând 6,24% din total) nivelul de performanță al comportamentului față de baseline nu a fost consemnat în CRF.

#### 2.1.4 Modificare globală față de baseline

După 24 de săptămâni de tratament cu EXELON plasture transdermic, modificarea față de baseline a majorității pacienților (71,64% din total) s-a tradus printr-o îmbunătățire globală, îmbunătățire care de cele mai multe ori s-a tradus prin creșterea performanței în mai mult de o arie cognitivă sau de comportament (îmbunătățire moderată – 27,8%), proporția acestor pacienți fiind statistic semnificativ mai mare decât cea a pacienților la care nu s-au consemnat modificări sau a celor la care s-a con-

semnat un declin global (proporția acestora nu a depășit 10% din totalul celor evaluați la V3). [îmbunătățire marcată – 17,4% vs. îmbunătățire moderată – 29,9% vs. îmbunătățire minimă – 29,6% vs. fără modificări – 16,8% vs. înrăutățire minimă – 3,4% vs. înrăutățire moderată – 2,4% vs. înrăutățire marcată – 0,6%;  $\chi^2 = 1138.440$ ,  $p < 0,0001$ ].

În 64 de cazuri (reprezentând 6,77% din total) modificarea globală față de baseline nu a fost consemnată în CRF.

#### 2.2. Evoluția scorurilor MMSE

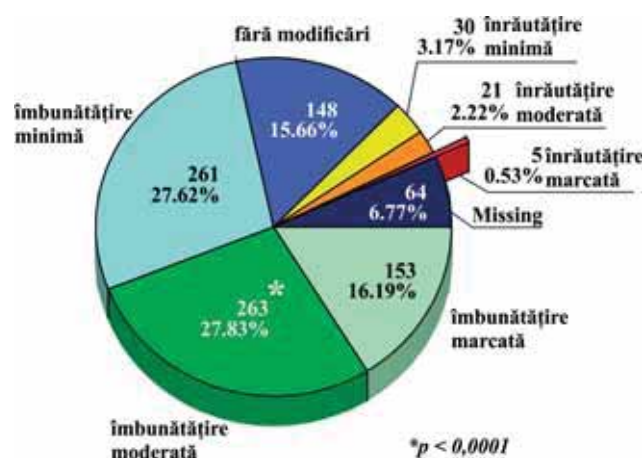
**Scorurile MMSE** (Mini Mental State Examination) consemnate la pacienții înrolați în studiu la prima vizită (V1) au variat între 2 puncte (valoarea minimă) și 28 de puncte (valoarea maximă), având o valoare mediană de 17 puncte, valoarea cea mai frecvent consemnată fiind de 18 puncte (mod = 18).

14 pacienți (reprezentând 1,48% din total) au avut un scor MMSE la baseline < 10 puncte sau > 26 puncte.

La ultima vizită a studiului (V3), scorurile MMSE au variat între 2 puncte (valoarea minimă) și 30 puncte (valoarea maximă), având o valoare mediană de 19 puncte, valoarea cea mai frecvent consemnată fiind de 20 puncte (mod = 20). În 14 cazuri valoarea acestui parametru nu a fost consemnată în CRF. Comparativ cu momentul înrolării în studiu (V1), la ultima vizită a studiului (V3), efectuată după 24 de săptămâni de la inițierea tratamentului cu EXELON patch, scorurile MMSE

#### Modificarea globală față de baseline

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	îmbunătățire marcată	153	16.2	17.4
	îmbunătățire moderată	263	27.8	29.9
	îmbunătățire minimă	261	27.6	29.6
	fără modificări	148	15.7	16.8
	înrautățire minimă	30	3.2	3.4
	înrautățire moderată	21	2.2	2.4
	înrautățire marcată	5	0.5	0.6
	Total	881	93.2	100.0
Missing	System	64	6.8	
Total		945	100.0	



		MMSE la V1	MMSE la V3
N	Valid	945	931
	Missing	0	14
Mean		17.32	18.97
Median		17.00	19.00
Mode		18	20
Std. Deviation		3.849	4.429
Minimum		2	2
Maximum		28	30

#### Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
MMSE la V3 - MMSE la V1	Negative Ranks	96 <sup>a</sup>	285.13	27372.50
	Positive Ranks	585 <sup>b</sup>	350.17	204848.50
	Ties	250 <sup>c</sup>		
	Total	931		

<sup>a</sup>MMSE la V3 < MMSE la V1

<sup>b</sup>MMSE la V3 > MMSE la V1

<sup>c</sup>MMSE la V3 = MMSE la V1

#### Test Statistics<sup>b</sup>

		MMSE la V3 - MMSE la V1
Z		-17.436 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)		0.000

<sup>a</sup>Based on negative ranks.

<sup>b</sup>Wilcoxon Signed Ranks Test

consemnate au înregistrat o creștere statistic semnificativă în medie cu aproximativ 9,53% [17,32 puncte la V1 vs. 18,97 puncte la V3;  $Z = -17.436$ ;  $p < 0,0001$ ].

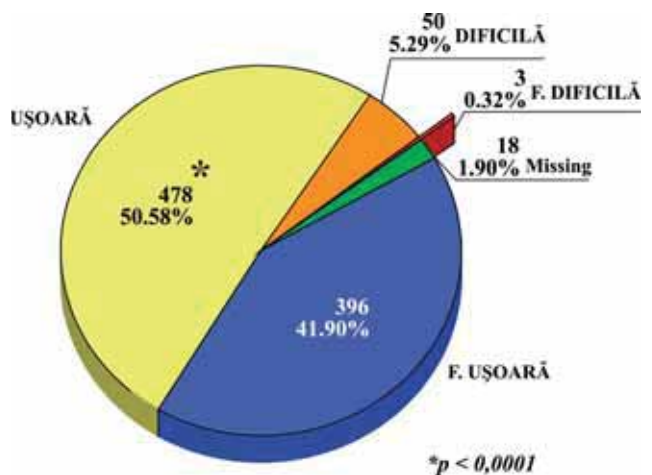
**2.3. Evaluarea preferinței aparținătorului pacientului cu boala Alzheimer**

Aparținătorii pacienților cu boală Alzheimer au apreciat în majoritatea cazurilor că: utilizarea plasturei cu EXELON este ușoară [foarte ușoară – 46,2% vs. ușoară – 52,5% vs. dificilă – 1,3% vs. foarte dificilă – 0%;  $\chi^2 = 434.136$ ,  $p < 0,0001$ ], deschiderea pachetului și aplicarea plasturei este foarte ușoară [deschiderea pachetului: foarte ușoară – 53,4% vs. ușoară – 45,7% vs. dificilă – 0,9% vs. foarte dificilă – 0%;  $\chi^2 = 449.671$ ,  $p < 0,0001$ ; aplicarea plasturei: foarte ușoară – 51,1% vs. ușoară – 47,3% vs. dificilă – 1,5% vs. foarte dificilă – ,10%;  $\chi^2 = 887.105$ ,  $p < 0,000$ ], iar îndepărtarea plasturei se face cu ușurință [foarte ușoară – 46,5% vs. ușoară – 50,6% vs. dificilă – 2,9% vs. foarte dificilă – 0%;  $\chi^2 = 389.981$ ,  $p < 0,0001$ ], permițând cu ușurință respectarea schemei terapeutice și a intervalelor orare de administrare [foarte ușoară – 45,8% vs. ușoară – 52,4% vs. dificilă – 1,8% vs. foarte dificilă – 0%;  $\chi^2 = 434.136$ ,  $p < 0,0001$ ], tratamentul cu EXELON platură transdermic rareori interferând cu activitatea zilnică [întotdeauna – 0,1% vs. în majoritatea timpului – 1,6%

vs. câteodată– 14,4% vs. rar – 42,6% vs. niciodată – 41,3%;  $\chi^2 = 806,283$ ,  $p < 0,0001$ ] și reușind cu ușurință să convingă rudele (pacienții) să-l folosească [foarte ușoară – 42,7% vs. ușoară – 51,6% vs. dificilă – 5,4% vs. foarte dificilă – 0,3%;  $\chi^2 = 746.394$ ,  $p < 0,0001$ ] și declarându-se satisfăcuți de

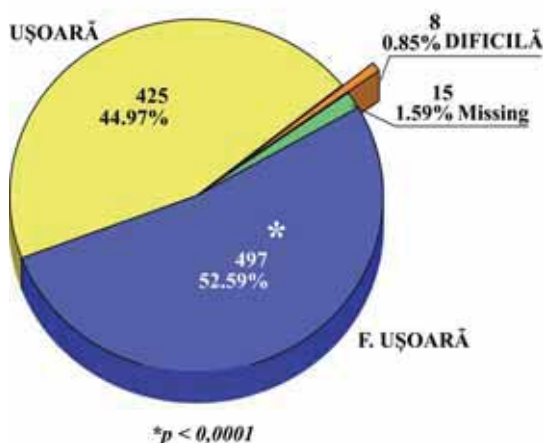
**Convingerea pacientului**

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	Foarte ușoară	396	41.9	42.7
	Ușoară	478	50.6	51.6
	Dificilă	50	5.3	5.4
	Foarte dificilă	3	0.3	0.3
	Total	927	98.1	100.0
Missing	System	18	1.9	
Total		945	100.0	



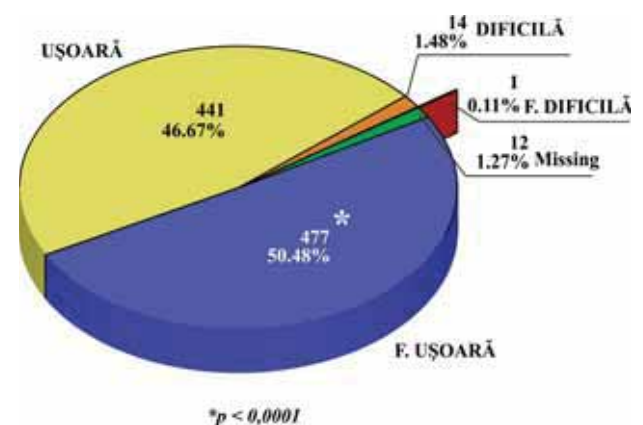
**Deschiderea pachetului**

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	Foarte ușoară	497	52.6	53.4
	Ușoară	425	45.0	45.7
	Dificilă	8	0.8	0.9
	Total	930	98.4	100.0
Missing	System	15	1.6	
Total		945	100.0	



**Aplicarea plasturei**

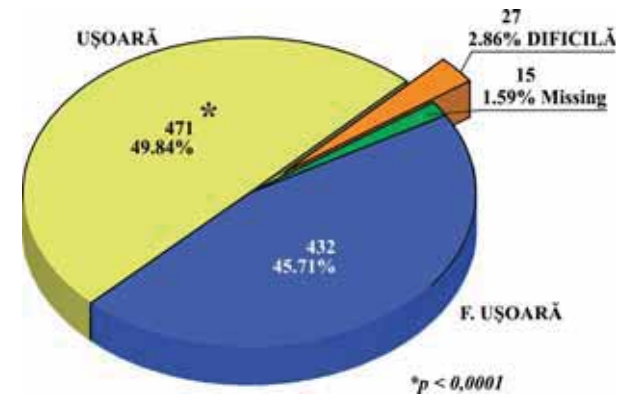
		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	Foarte ușoară	477	50.5	51.1
	Ușoară	441	46.7	47.3
	Dificilă	14	1.5	1.5
	Foarte dificilă	1	0.1	0.1
	Total	933	98.7	100.0
Missing	System	12	1.3	
Total		945	100.0	



tratamentul cu EXELON plasture transdermic [foarte satisfăcut – 46,1% vs. satisfăcut – 51,6% vs. nemulțumit – 2,4% vs. foarte nemulțumit – 0%;  $\chi^2 = 407.016$ ,  $p < 0,0001$ ].

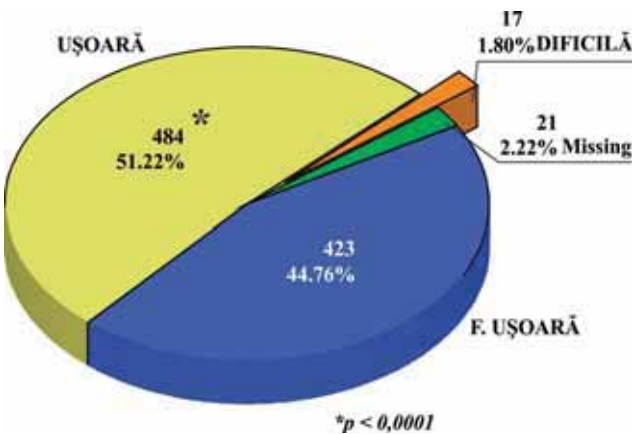
**Înlăturarea plasturei**

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	Foarte ușoară	432	45.7	46.5
	Ușoară	471	49.8	50.6
	Dificilă	27	2.9	2.9
	Total	930	98.4	100.0
Missing	System	15	1.6	
Total		945	100.0	



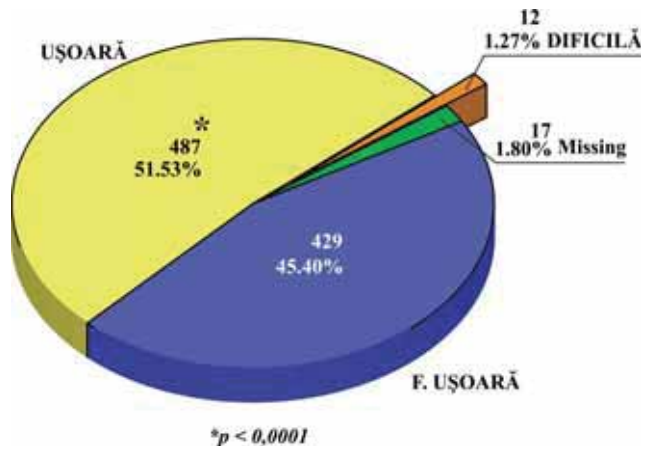
**Ușurința respectării schemei terapeutice**

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	Foarte ușoară	423	44.8	45.8
	Ușoară	484	51.2	52.4
	Dificilă	17	1.8	1.8
	Total	924	97.8	100.0
Missing	System	21	2.2	
Total		945	100.0	



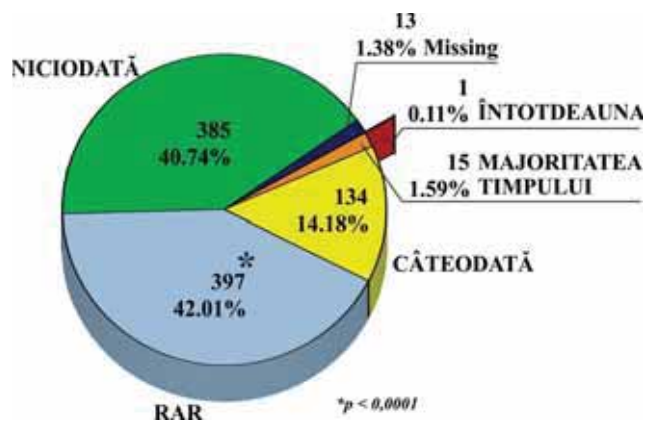
**Ușurința utilizării plasturei**

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	Foarte ușoară	429	45.4	46.2
	Ușoară	487	51.5	52.5
	Dificilă	12	1.3	1.3
	Total	928	98.2	100.0
Missing	System	17	1.8	
Total		945	100.0	



**Interferența cu activitatea zilnică**

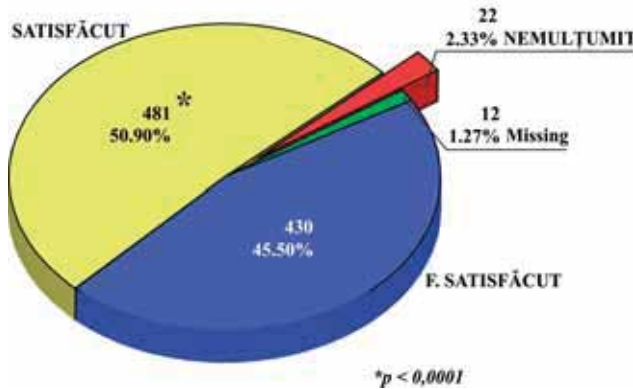
		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	Întotdeauna	1	0.1	0.1
	Majoritatea timpului	15	1.6	1.6
	Câteodată	134	14.2	14.4
	Rar	397	42.0	42.6
	Niciodată	385	40.7	41.3
Total	932	98.6	100.0	
Missing	System	13	1.4	
Total		945	100.0	





**Satisfacția tratamentului cu platură**

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	Foarte satisfăcut	430	45.5	46.1
	Satisfăcut	481	50.9	51.6
	Nemulțumit	22	2.3	2.4
	Total	933	98.7	100.0
Missing	System	12	1.3	
Total		945	100.0	

**3. Tolerabilitatea tratamentului cu Exelon platură transdermic**

Întreruperea tratamentului cu EXELON pe parcursul studiului a fost consemnată în 33 de cazuri. În 19 de cazuri continuarea/întreruperea tratamentului cu EXELON platură transdermic nu a fost consemnată în CRF-uri. Astfel, la finalul studiului, din totalul celor 945 de pacienți înrolați, vor continua tratamentul cu EXELON patch numai 893.

– rata de remanență pe tratament = 94,49%

**4. Siguranța tratamentului cu Exelon Patch**

Pe parcursul întregului studiu au fost consemnate în total 19 evenimente adverse (EA) la 17 pacienți (1,79% din total), toate fiind evenimente adverse non-grave. Cele mai frecvente reacții adverse non-grave au fost de tip reacție cutanată la locul aplicării platurii transdermic (7 cazuri).

Analizând frecvența de apariție a evenimentelor adverse, s-a constatat că acestea au fost consemnate în proporții statistic similare la cele două vizite [0,95% V2 vs 1,06% V3,  $p = 0,234$ ; test binomial].

În doar 4 cazuri (reprezentând 23,53% din totalul pacienților cu EA), reacțiile adverse non-grave au constituit motivul întreruperii tratamentului cu EXELON platură transdermic (toate cazurile au fost consemnate la vizita V3 și toate au constat în reacții cutanate la locul aplicării platurii).

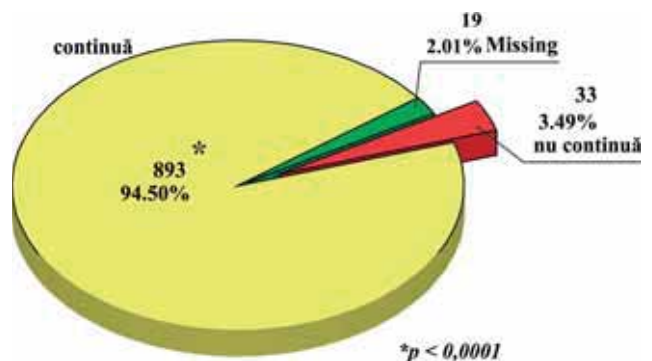
Proporția în care evenimentele adverse semnalate au fost etichetate ca având legătură cu medicația de studiu a fost statistic similară celei în

**Convingerea tratamentului cu Exelon**

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	nu continuă	33	3.5	3.6
	continuă	893	94.5	96.4
	Total	926	98.0	100.0
Missing	System	19	2.0	
Total		945	100.0	

**Motivul renunțării la tratament**

		Frequency	Percent
Valid	Abandon	1	3.0
	Acomodare dificilă cu administrarea platurii	1	3.0
	Decedat (V3)	2	6.1
	Eveniment advers la V3	4	12.1
	Înrăutățirea marcată a bolii	1	3.0
	Lipsa eficienței	1	3.0
	Neprecizat	9	27.3
	Nemulțumirea familiei și ineficiența tratamentului	1	3.0
	Pacienta refuză tratamentul	1	3.0
	Pacientul refuză	1	3.0
	Pierdut din evidență la V2	2	6.1
	Pierdut din evidență la V3	8	24.2
	Utilizare și aplicare dificilă	1	3.0
	Total	33	100.0



care s-a considerat că între apariția evenimentului advers și medicația de studiu nu există nici o legătură [26,3% fără legătură vs. 42,1% are legătură vs. 31,6% legătură posibilă;  $\chi^2 = 0,737$ ;  $p = 0,692$ ]

**CONCLUZII**

În proporții cu semnificație statistică mare, tratamentul transdermic cu rivastigmină a demonstrat îmbunătățirea cognitivă, comportamentală și funcțională, cu modificare globală față de baseline, în condițiile tolerabilității bune și a unui nivel ridicat de siguranță.

Calea transdermică de administrare a înregistrat aprecieri favorabile din partea membrilor de familie implicați în îngrijire, fiind preferată de peste 90% dintre îngrijitori.

EXELON plasture se dovedește a fi un tratament de elecție în situația complianței și eficacității nesatisfăcătoare a medicației cu inhibitori de acetilcolinesterază sau a tolerabilității scăzute a acestora.

### INVESTIGATORI

În studiul EVIDENCE-AD au participat următorii investigatori: A. Bădescu, D.L. Bandrabur, T.L. Barbu, M. Bezverhni, M. Blajovan, M.B. Boeșan, I. Burghilea, R.M. Burlacu, M. Burșova, M. Chelariu, R. Chiriță, A. Chirulescu, M.L. Chitic, R. Cîrlig, A. Dumitrescu, A. Draghici, M. Dumitrescu, M. Ene, E. Ferenc, L. Fărcăsel, M. Ferenți, A. Ganea,

C.M. Gavrilesco, M.C. Goia, C. Hărăguș, A. Hordoan, P.I. Ifteni, I. Illeș, L. Ionescu, D. Lazăr, F. Matei, S. Machedon, M.M. Manea, M.M. Marcu, L.G. Mihalache, C. Mischie, A. Mitrache, R. Mocan, C. Muntean, M.P. Necula, G. Nedelciuc, R. Novac, S.I. Nichita, C.F. Orădan, G. Petrovic, A. Paziuc, P. Paziuc, A.L. Popa, S. Popi, C. Ruse, A. Radu-Simian, M. Roșca, L.H. Salvan, M.C. Șarpe, L.S. Secară, V. Simionescu, E. Sisak, I.V. Sorescu, M. Stamate, M. Ștefănescu, S. Ștefănescu, A. Stoian, C. Suci, A. Teodorescu, E. Tocari, T. György, R. Trăistaru, D. Țubucanu, I. Țubucanu, M. Vasile, D. Vărgulescu, Ș. Vlad, V. Nicolae, C.M. Vulpe.

### BIBLIOGRAFIE

1. **Wimo A., Prince M.** – World Alzheimer Report 2010, The Global Economic Impact of Dementia, Alzheimer's Disease International (ADI), 21 September 2010.
2. **Alzheimer's Association**, 2012. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dementia*, vol 8, Issue 2.
3. **Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A., et al.** – Toward defining the preclinical stage of Alzheimer's disease: Recommendations

from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup, *Alzheimer's & Dementia*, 2011, 1-13.

4. **Winblad B, et al.** – A six month, double-blind, placebo controlled study of the transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsules, *Int. J. Geriatr. Psych.*, 2007, 22 : 456-67.