



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud december 2019 volume 18 nummer 10

Duiding

- Wat is de plaats van oraal isotretinoïne in de behandeling van acne vulgaris?
Emma Coessens 113
- Heeft levodopa een ziektebeïnvloedend effect op de ziekte van Parkinson?
David Crosiers 118

Bondig

- Waarom volgen ouderen het deprescribing-advies van hun huisarts niet op?
Ellen Van Leeuwen, Thierry Christiaens 122

Wat is de plaats van oraal isotretinoïne in de behandeling van acne vulgaris?

Referentie

Costa CS, Bagatin E, Martimbianco AL, et al. Oral isotretinoin for acne. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD009435.pub2

Duiding

Emma Coussens, dermatoloog, Praktijk Dermatologie Maldegem

Klinische vraag

Hoe effectief en veilig is oraal isotretinoïne in vergelijking met andere lokale en systemische behandelingen bij patiënten met acne vulgaris?

Achtergrond

Acne vulgaris is een aandoening van de talgklierfollikel en wordt gekenmerkt door een polymorf beeld van comedonen (obligaat voor de diagnose), papels, pustels en soms ook noduli en cysten (1). Het grootste deel van de adolescenten tussen 15 en 17 jaar wordt door deze aandoening getroffen. Bij 15 tot 20% betreft het een matig-ernstige tot ernstige vorm van acne (2). De aandoening gaat vaak gepaard met stigmatisatie en mentale gezondheidsproblemen gaande van depressie tot suïcidale ideatie (3). Isotretinoïne is tot op heden het enige geneesmiddel dat alle causale factoren van acne (abnormale afschilfering van keratinocyten in het folliculaire kanaal, toegenomen talgproductie; proliferatie van *Propionibacterium acnes*; immuun- en ontstekingsreactie) aanpakt (4). Tegenover dit veelbelovend werkingsprofiel staat de vrees voor een brede waaier van cutane en mucosale ongewenste effecten (zoals droge huid, schilfering van huid en mucosa, cheilitis, haarverlies, fototoxiciteit, droge ogen, oogirritatie, conjunctivitis) alsook een verhoging van de transaminasen, leverafwijkingen, acute pancreatitis, hypertriglyceridemie en psychiatrische verschijnselen (o.a. depressie en, zelden, zelfmoordneigingen, zonder duidelijkheid van causaliteit) (5). Isotretinoïne is bovendien sterk teratogeen (5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE via Ovid, Embase via Ovid, PsycINFO via Ovid, LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database); tot juli 2017
- ISRCTN registry, ClinicalTrials.gov, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, World Health Organisation Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register
- referentielijsten van gevonden studies
- syllabi van congressen over dermatologie
- farmaceutische firma's en experts
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die oraal isotretinoïne met gelijk welke dosis, behandelingsduur en opvolging vergelijken met een andere dosis oraal isotretinoïne, placebo, een andere systemische of topische actieve behandeling of een combinatie van oraal isotretinoïne met een andere systemische of topische actieve behandeling
- exclusie van clustergerandomiseerde en cross-over RCT's

- uiteindelijke inclusie van 31 RCT's waarvan er 14 oraal isotretinoïne met een verschillende dosis of posologie vergeleken en waarvan er 3 oraal isotretinoïne vergeleken met antibiotica (minocycline, tetracycline, doxycycline) in combinatie met een topische behandeling (azelaïnezuur, adapaleen, adapaleen/benzoylperoxide); de gemiddelde studieduur (slechts voor 4 RCT's bekend) bedroeg 23 maanden (variërend van 17 tot 40 maanden).

Bestudeerde populatie

- 3 836 patiënten (16 tot 925 per studie) tussen 12 en 55 jaar oud, dubbel zoveel mannen als vrouwen, met milde tot (meestal) ernstige acne vulgaris door een arts gediagnosticeerd; de gemiddelde ziekteduur (slechts in 9 studies bekend) bedroeg 3 tot 12,9 jaar; de meeste studies vonden plaats in dermatologische poliklinieken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - verbetering in ernst van acne gemeten door een vermindering van het totale aantal inflammatoire letsels bij patiënten die minstens 16 weken behandeld werden
 - frequentie van ernstige ongewenste effecten (fataal, levensbedreigend, permanente schade veroorzakend of hospitalisatie vereist)
- secundaire uitkomstmaten:
 - verbetering in ernst van acne ingeschat door de patiënt of door de arts
 - verandering in levenskwaliteit beoordeeld met een gevalideerd instrument
 - frequentie van minder ernstige ongewenste effecten
 - studie-uitval op korte termijn (binnen 48 weken na randomisatie) en op lange termijn (langer dan 48 weken na randomisatie)
- meta-analyse met **random effects model**.

Resultaten

- oraal isotretinoïne versus orale antibiotica in combinatie met topische middelen:
 - op korte termijn (na 20 tot 24 weken behandeling) geen verschil in vermindering van het totale aantal inflammatoire letsels en voorkomen van 1 ernstig ongewenst effect (syndroom van Stevens-Johnson) in de groep met isotretinoïne (N=3 studies met 400 patiënten met matige tot ernstige acne) (GRADE zeer laag)
 - verbetering in ernst van acne door de arts ingeschat (RR 1,15 met 95% BI van 1,00 tot 1,32) en frequenter voorkomen van minder ernstige ongewenste effecten zoals droge huid en lippen, cheilitis, nausea en braken (RR 1,67 met 95% BI van 1,42 tot 1,98) (N=2 studies met 351 deelnemers) (GRADE laag)
- verschillende doseringsschema's van isotretinoïne:
 - 3 RCT's onderzochten het verschil in vermindering van het aantal inflammatoire letsels met verschillende doseringsschema's van oraal isotretinoïne; een meta-analyse was niet mogelijk door de heterogeniteit van de studies
 - in 1 studie (n=154 patiënten met ernstige acne) rapporteerde men na 20 weken 79%, 80% en 84% vermindering van het aantal inflammatoire letsels met respectievelijk 0,05; 0,1 en 0,2 mg/kg/d isotretinoïne
 - in 1 studie (n=154 patiënten met ernstige acne) rapporteerde men na 20 weken bij 58%, 80% en 90% van de patiënten 95% vermindering in het aantal inflammatoire letsels met respectievelijk isotretinoïne 0,1; 0,5 en 1 mg/kg/d isotretinoïne
 - in 1 studie bij patiënten met matige acne leidde een continue lage dosis (0,25 tot 0,4 mg/kg/d) en een continue conventionele dosis (0,5 tot 0,7 mg/kg/d) isotretinoïne na 24 weken tot een sterkere vermindering van het aantal inflammatoire letsels dan een intermitterende dosis (0,5 tot 0,7 mg/kg/d gedurende 1 week per maand)

- in 14 RCT's (n=906 patiënten met matige tot ernstige acne) zag men met verschillende doseringsschema's geen verschil in ernstige ongewenste effecten; 13 RCT's (n=858 patiënten) onderzochten het voorkomen van minder ernstige ongewenste effecten maar door de heterogeniteit tussen de studies was een meta-analyse niet mogelijk.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de kwaliteit van bewijs laag was voor de meeste uitkomstmaten. Het is volgens hen onzeker of isotretinoïne de ernst van acne verbetert in vergelijking met standaard orale antibiotica plus een topische behandeling wanneer men een daling van het totale aantal inflammatoire letsels evalueert. Isotretinoïne zou wel in beperkte mate de door de arts ingeschatte ernst van acne kunnen verbeteren. De inschatting van het risico van ernstige ongewenste effecten is onzeker omdat er slechts één ernstig ongewenst effect in de isotretinoïnegroep gerapporteerd werd. Isotretinoïne zou wel meer mineure ongewenste effecten kunnen veroorzaken. De heterogeniteit tussen de studies die verschillende doseringsschema's van isotretinoïne onderzochten maakte een meta-analyse onmogelijk. Een dagelijkse behandeling zou effectiever kunnen zijn dan een behandeling gedurende een week per maand. Geen enkele studie rapporteerde voor deze vergelijking ernstige ongewenste effecten of onderzocht de door de arts ingeschatte ernst van acne. Het is onzeker of er een verschil tussen doseringsschema's bestaat wat betreft het aantal minder ernstige ongewenste effecten zoals een droge huid. De kwaliteit van de evidentie wordt afgezwakt door onnauwkeurigheid en **attrition bias**. In toekomstige studies zou een duidelijk gerapporteerde gestandaardiseerde inschatting van een vermindering van het totale aantal inflammatoire letsels op korte en lange termijn verzekerd moeten worden, alsook door patiënten gerapporteerde uitkomstmaten en een volledige inschatting van de veiligheid. De plaats van oraal isotretinoïne bij acne dat niet reageert op orale antibiotica en topische middelen, alsook van verschillende doseringsschema's met oraal isotretinoïne bij patiënten met een verschillende ernst van acne, vraagt om verder onderzoek.

Financiering van de studie

12 van de geïncludeerde studies voor deze systematische review van de Cochrane Collaboration werden door de farmaceutische industrie gesponsord.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review vertrekt van een duidelijk geformuleerde onderzoeksvraag. De literatuuroverzoektocht naar RCT's die de werkzaamheid of veiligheid van oraal isotretinoïne bij patiënten met acne onderzoeken was zeer uitgebreid. Men zocht zowel naar gepubliceerde, ongepubliceerde als lopende studies. Clustergerandomiseerde RCT's en cross-over RCT's werden uitgesloten respectievelijk omdat men het effect van oraal isotretinoïne op individuele patiënten wou nagaan en omdat door de langdurige remissie met isotretinoïne een betrouwbare **washout-periode** moeilijk te definiëren is. Om een betere inschatting te kunnen maken van het voorkomen van ernstige ongewenste effecten werd de literatuuroverzoektocht in MEDLINE en Embase achteraf uitgebreid met case-control- en cohortstudies.

Net zoals voor de literatuuroverzoektocht stonden twee auteurs onafhankelijk van elkaar in voor de data-extractie en de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Bij onenigheid werd een derde onderzoeker geraadpleegd. Met uitzondering van 3 studies hadden alle geïncludeerde studies een hoog risico van bias voor minstens 1 domein van de **Cochrane Risk of Bias tool**. Meer dan de helft van de studies kampte met een hoog risico van attrition bias als gevolg van onvolledige studieresultaten. Er was een belangrijke en/of ongelijke studie-uitval in 12 studies. In dat verband voerden 7 studies een per-protocolanalyse uit. Negen studies waren open label

uitgevoerd en vertoonden daarom een hoog risico van **detectiebias**. Selectieve rapportering van studieresultaten was aanwezig in 12 studies.

Er bestond een belangrijke klinische heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies. Daarom was voor de meeste uitkomstmaten geen of een beperkte meta-analyse mogelijk. Door het kleine aantal studies waren subgroepanalyses die rekening hielden met ernst van acne, therapieduur, graad van verbetering in ernst van acne, leeftijd en geslacht onmogelijk. Om dezelfde reden was het niet mogelijk om publicatiebias op te sporen en evenmin om sensitiviteitsanalyses uit te voeren.

Interpretatie van de resultaten

Heel wat factoren beperken de externe validiteit van de resultaten. Zo hadden de meeste studies een korte follow-up (gemiddeld 26 weken na de behandeling), slechts enkele studies evalueerden de inschatting van verbetering door de patiënt (slechts 4 RCT's) of de levenskwaliteit (slechts 2 RCT's), de meeste studies vonden plaats in een dermatologische polikliniek en studies bij jongere patiënten of specifiek bij patiënten met hardnekkige, ernstige acne ontbreken.

Het belangrijkste resultaat is gebaseerd op een meta-analyse van 3 studies met 400 patiënten met matige tot ernstige acne die gedurende 20 tot 24 weken behandeld werden met oraal isotretinoïne of met antibiotica in combinatie met topische middelen. Men zag geen verschil in het verminderen van inflammatoire letsels. Slechts één patiënt behandeld met isotretinoïne, ontwikkelde het syndroom van Stevens-Johnson, het enige gerapporteerde, ernstig ongewenst effect. Door de methodologische tekortkomingen van de geïncludeerde studies, het brede betrouwbaarheidsinterval en de onduidelijke definitie van 'inflammatoire letsels' is de kwaliteit van het bewijs echter zeer laag en kunnen we op basis van dit resultaat geen robuuste conclusies trekken over de effectiviteit van isotretinoïne. Inschatting van verbetering van acne door de arts (secundaire uitkomstmaat) suggereerde meer effect met isotretinoïne dan met antibiotica maar ging ook gepaard met een toename van minder ernstige ongewenste effecten.

Uit 2 oudere studies met belangrijke methodologische tekortkomingen bleek er meer verbetering te zijn met een hoge dan met een lage dosis isotretinoïne. Een andere studie toonde aan dat een continue behandeling betere resultaten oplevert dan een intermitterende behandeling, maar ook hier was de kwaliteit van het bewijs laag tot zeer laag. Door de klinische heterogeniteit was geen meta-analyse mogelijk en kon men niets besluiten over een verschil in minder ernstige ongewenste effecten. Ernstige ongewenste effecten werden in de studies met verschillende doseringsschema's van isotretinoïne niet gerapporteerd.

Om een beter zicht te krijgen op de associatie tussen isotretinoïne en ongewenste effecten includeerden de auteurs 8 bijkomende observationele studies. Men zag geen statistisch significant verschil in de frequentie van depressie tussen isotretinoïne en andere orale of topische behandelingen. Eén studie (n=78 patiënten) suggereerde zelfs een significante reductie van het aantal depressies in de isotretinoïne groep ten opzichte van de groep die topische behandeling kreeg (6). Dit lijkt niet onlogisch aangezien ernstige acne op zich ook met belangrijke psychosociale problemen gepaard gaat (3). Zes observationele studies toonden tegenstrijdige resultaten voor het verband tussen isotretinoïne en inflammatoir darmlijden.

Studies die oraal isotretinoïne vergeleken met placebo of met oraal isotretinoïne gecombineerd met topische middelen waren zeldzaam en leverden geen betrouwbare resultaten op.

Besluit van Minerva

Deze systematische review toont aan dat er geen verschil bestaat tussen gemiddeld 20 weken behandeling met oraal isotretinoïne versus antibiotica gecombineerd met een topische behandeling voor de vermindering van inflammatoire letsels bij patiënten met matige tot ernstige acne. Daarnaast zag men meer verbetering van de ernst van acne met een hoge continue dosis in vergelijking met een lage of intermitterende dosis isotretinoïne. Door het beperkte aantal gegevens, de methodologische tekortkomingen en de korte follow-up van de geïncludeerde RCT's zijn deze besluiten echter onzeker. Toevoeging van observationele studies leidde niet tot een definitieve conclusie over het verband tussen isotretinoïne en het optreden van ernstige ongewenste effecten zoals psychiatrische stoornissen of

inflammatoir darmlijden. Er is nood aan methodologisch correct opgezette studies met meer patiënten die lijden aan matig-ernstige tot ernstige acne en waarbij de effectiviteit en de veiligheid van isotretinoïne met gestandaardiseerde uitkomstmaten gedurende een lange follow-up opgevolgd wordt.

Voor de praktijk

Voor de systemische behandeling van acne beveelt Ebpracticenet alleen antibiotica aan (7). Recentere richtlijnen (1,8), zoals de NHG-standaard (1), bevelen het gebruik van isotretinoïne aan voor de behandeling van matig-ernstige tot ernstige acne die onvoldoende reageert op een behandeling met orale antibiotica in combinatie met een lokale behandeling bestaande uit benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne. Deze aanbeveling wordt door de huidige systematische review niet duidelijk ondersteund noch ontkracht als gevolg van de lage kwaliteit van het bewijs, een tekort aan gegevens en de korte follow-up van de geïncludeerde RCT's. Nieuwe studies met isotretinoïne die focussen op patiënten met matig-ernstige tot ernstige acne die niet reageren op antibiotica en lokale therapie, lijken nuttig te zijn. Ook verder onderzoek naar het meest optimale doseringsschema van oraal isotretinoïne afhankelijk van de ernst van acne en rekening houdend met (ernstige) ongewenste effecten zou klinisch zeer relevant zijn.

Referenties

1. Bruinsma M, Jaspar AH, De Ruijter W, et al. NHG-Standaard Acne 2017 (Derde herziening).
2. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2013;168:474-85. DOI: 10.1111/bjd.12149
3. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2011;131:363-70. DOI: 10.1038/jid.2010.264
4. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:S3-S21.
5. Isotretinoïne. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI november 2019.
6. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol* 2009;48:41-6. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.03806.x
7. Acne. Ebpracticenet. Werkgroep richtlijnen eerste lijn 1/03/2017.
8. Zaenglein AL et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945-73.e33. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037

Heeft levodopa een ziektebeïnvloedend effect op de ziekte van Parkinson?

Referentie

Verschuur CV, Suwijn SR, Boel JA, et al; LEAP Study Group. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2019;380:315-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1809983

Duiding

David Crosiers, Dienst neurologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen; Translationele Neurowetenschappen, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Heeft een perorale behandeling met levodopa en carbidopa een ziektebeïnvloedend effect bij patiënten in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson?

Achtergrond

Levodopa vormt de hoeksteen van de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Parkinson (1-3). Uit vroeger onderzoek is niet duidelijk geworden of levodopa behalve een symptomatisch effect ook de ziekte zelf kan afremmen (4). Een studie waarbij men patiënten in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson vroegtijdig of laattijdig levodopa toedient, zou hierover meer duidelijkheid kunnen verschaffen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: personen ouder dan 30 jaar met een levensverwachting van meer dan twee jaar, die lijden aan de ziekte van Parkinson, in de voorbije twee jaar op basis van klinische criteria gediagnosticeerd door een ervaren neuroloog, maar nog niet in die mate door de ziekte geïnvaleerd dat antiparkinsonmiddelen noodzakelijk zijn
- exclusiecriteria: vroeger reeds behandeld met antiparkinsonmiddelen; tremor-dominante ziekte van Parkinson; dementie; aanwezigheid van argumenten voor andere oorzaken van parkinsonisme
- in totaal includeerde men 445 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar (58% was ≥ 65 jaar), 70% mannen, waarvan ongeveer 10% minder dan een half jaar symptomen van de ziekte van Parkinson had, gerekruteerd in 50 perifere en 7 universitaire ziekenhuizen in Nederland.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde placebogecontroleerde multicenter studie met twee parallele groepen:

- vroege behandelingsgroep (n=222): perorale behandeling met levodopa (100 mg 3x/d) + carbidopa (25 mg 3x/d) gedurende 80 weken
- uitgestelde behandelingsgroep (n=223): perorale behandeling met placebo 3x/d gedurende de eerste 40 weken, gevolgd door levodopa (100 mg 3x/d) + carbidopa (25 mg 3x/d) gedurende de volgende 40 weken
- follow-up door opgeleide verpleegkundigen op 4, 22, 40, 44, 56, 68 en 80 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in gemiddelde verandering tussen 0 en 80 weken van de totale score op de **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**
- secundaire uitkomstmaten:

- toename van de symptomen (gemeten op basis van de wekelijkse verandering van de gemiddelde UPDRS-score) tussen week 4 en week 40 en tussen week 44 en week 80
- **Academic Medical Center Linear Disability Score (ALDS)** op week 80
- cognitieve achteruitgang (gemeten met de **Mini-Mental State Examination (MMSE)**) op week 80
- depressie (gemeten met de **Beck Depression Inventory II (BDI-II)**) op week 80
- ziektegerelateerde levenskwaliteit (gemeten met de **Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)**) op week 80
- aantal patiënten die bijkomende antiparkinsonmiddelen nodig hebben, aantal patiënten met ongewenste effecten zoals motorische fluctuaties en dyskinesieën
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in gemiddelde verandering van de totale UPDRS-score tussen 0 en 80 weken ($-1,0 \pm 13,1$ in de vroege behandelingsgroep versus $-2,0 \pm 13,0$ in de uitgestelde behandelingsgroep)
 - tussen beide groepen was er wel een statistisch significant verschil in gemiddelde verandering van de totale UPDRS score tussen 0 en 40 weken ($-3,1 \pm 10,2$ in de vroege behandelingsgroep versus $+2,0 \pm 12,3$ in de uitgestelde behandelingsgroep; verschil van $-5,1$ met 95% BI van $-7,2$ tot $-2,9$ punten in het voordeel van de vroege behandelingsgroep)
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen de vroege en de uitgestelde behandelingsgroep in gemiddelde wekelijkse verandering van de totale UPDRS-score tussen week 4 en week 40 (verschil van $-0,02$ (95% BI van $-0,07$ tot $0,03$) punten)
 - tussen week 44 en week 80 kon geen non-inferioriteit (met een drempel van $0,055$ punten) tussen de vroege en de uitgestelde behandelingsgroep aangetoond worden in gemiddelde wekelijkse verandering van de totale UPDRS-score (verschil van $0,07$ (90% BI tussen $0,03$ tot $0,10$) punten)
 - geen verschil tussen beide groepen in ALDS, MMSE, BDI-II, PDQ-39 en ongewenste effecten op week 80.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met levodopa in combinatie met carbidopa gedurende 80 weken geen ziektebeïnvloedend effect had bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een vroeg stadium.

Financiering van de studie

ZonMW, Parkinson Vereniging, Stichting Parkinsonfonds, Stichting Parkinson Nederland.

Belangenconflicten van de auteurs

Belangenconflicten zijn vrij te raadplegen op de website van de New England Journal of Medicine: 8 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben, de 6 andere auteurs ontvingen financiële steun van organisaties, en enkelen van bedrijven buiten dit onderwerp.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De randomisatie van patiënten in deze gerandomiseerde placebogecontroleerde studie gebeurde gestratificeerd (universitair versus perifeer ziekenhuis; <65 versus ≥ 65 jaar; minder versus meer dan half jaar symptomen) met een centraal online computerprogramma. Er waren geen statistisch

significante verschillen in basiskenmerken tussen beide groepen bij de start van de studie. Patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars waren geblindeerd voor de behandeling. Gedurende de eerste 40 weken van de studie werd voor 39% van de patiënten in de uitgestelde en voor 11% van de patiënten in de vroege behandelingsgroep de geblindeerde behandeling stopgezet en een open-label-behandeling met levodopa respectievelijk gestart en verdergezet wegens een toename van symptomen. De blinding voor de initiële behandeling bleef echter wel bewaard en men nam uiteindelijk ook deze patiënten mee in de **intention-to-treat-analyse**. Deze contaminatie had mogelijks wel een ongunstige invloed op de statistische **power** van deze studie om een verschil in het ziektebeïnvloedend effect van levodopa vast te stellen. Een **per-protocolanalyse**, die rekening hield met het feit dat sommige patiënten overschakelden op open-label-levodopa, leverde echter gelijkaardige resultaten op.

Bij de keuze van de dosering van levodopa en bij de berekening van de steekproefgrootte baseerden de onderzoekers zich op de resultaten van de ELLDOPA-studie (4). Ook baseerde men zich op vroegere studies met andere antiparkinsonmiddelen om te bepalen dat een behandelingsduur van 40 weken voldoende is om een ziektebeïnvloedend effect van levodopa te detecteren (5-7). De resultaten voor de primaire uitkomstmaat werden op een correcte manier geanalyseerd met **ANCOVA** (8).

Interpretatie van de resultaten

De bevinding in deze studie dat er tussen de vroege en de uitgestelde behandelingsgroep na 80 weken geen verschil was in de ernst van de symptomen van de ziekte van Parkinson impliceert dat levodopa (in een dosis van 300 mg per dag) geen ziektebeïnvloedend heeft. De statistisch significante verbetering van de totale UPDRS-score na 40 weken in de vroege behandelingsgroep versus de uitgestelde behandelingsgroep bevestigt dan weer wel het bekende symptomatische effect van levodopa. Men zag een verschil van gemiddeld 5,1 punten op de UPDRS-schaal wat als klinisch relevant beschouwd mag worden (9).

In tegenstelling tot de eerste 40 weken waar men geen verschil in wekelijkse progressie van de UPDRS-score tussen beide groepen vaststelde, was deze progressie (dus verslechtering van de ziekte) wel statistisch significant sterker in de vroege versus de uitgestelde behandelingsgroep ná 40 weken. Ook dat bevestigt de afwezigheid van een ziektebeïnvloedend effect van levodopa. Het feit dat men dit verschil in progressie zag wegebben vanaf 56 weken behandeling kan erop wijzen dat het effect van de behandeling in de uitgestelde behandelingsgroep niet meteen zichtbaar was. Na 80 weken zag men geen verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen.

Er zijn op basis van deze resultaten dan ook geen redenen om een behandeling met levodopa uit te stellen in de vroege fase van de ziekte van Parkinson op voorwaarde dat er een klinische indicatie bestaat voor het starten van een dopaminerge behandeling. Hierbij blijft het uiteraard belangrijk om, zoals in deze studie; te kiezen voor een dosis levodopa waarbij een hoge klinische respons in evenwicht is met een laag risico van ongewenste effecten (4). Er bestaat nog steeds veel terughoudendheid om levodopa in de vroege stadia van de ziekte van Parkinson op te starten uit bezorgdheid om de inductie van levodopa-gerelateerde ongewenste effecten (onder andere motorische fluctuaties en dyskinesieën) (10-12) en om een mogelijke neurotoxiciteit van levodopa ten gevolge van oxidatieve stress (13). Daarom werd een behandeling met levodopa vroeger vaak langer uitgesteld en startte men in eerste instantie andere medicaties op zoals MAO-B-inhibitoren en dopamine-agonisten.

Toekomstige studies zullen de klinische voor- en nadelen van een vroegtijdige behandeling met verschillende doses van levodopa verder moeten onderzoeken in grotere patiëntengroepen met eventueel verschillende stadia van de ziekte van Parkinson en die gedurende langere tijd behandeld worden met levodopa. In de huidige studie werden immers uitsluitend patiënten in de vroege fase van de ziekte van Parkinson geïncludeerd. We moeten er echter rekening mee houden dat de diagnose van de ziekte van Parkinson bij ongeveer 15% van de patiënten in deze vroege fase niet correct is (14). Bovendien werd in de totale studiepopulatie maar bij 22% van de patiënten een dopamine-transporter(DAT)-scan uitgevoerd om de diagnose te ondersteunen met de bevestiging van neuronenvlies in de substantia nigra. Tot slot sloot men patiënten die reeds behandeld werden met medicatie voor de ziekte van Parkinson uit voor deelname aan deze studie. Het is mogelijk dat

hierdoor een groep patiënten werd geselecteerd met een milder ziekteverloop, wat de toepasbaarheid van de studieresultaten in de klinische praktijk kan beïnvloeden.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat een perorale behandeling met levodopa (100 mg 3x/d) + carbidopa (25 mg 3x/d) gedurende 80 weken bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson de progressie van de ziekte niet beïnvloedt maar wel bijdraagt tot een snellere symptoomcontrole zonder toename van ongewenste effecten.

Voor de praktijk

Van geen enkel antiparkinsonmiddel is bewezen dat het de evolutie van de ziekte van Parkinson afremt (1). Het moment waarop met farmacotherapie wordt gestart, hangt af van de functiebeperkingen door de motorische symptomen van de ziekte (3). De medicamenteuze behandeling wordt individueel gekozen in overeenstemming met de leeftijd en de comorbiditeit van de patiënt (1). Bij patiënten ouder dan 60 jaar, kwetsbare patiënten, patiënten met comorbiditeit en patiënten met ernstige symptomen start men meestal met levodopa + een dopadecarboxylase-inhibitor (carbidopa of benserazide) (2). Levodopa werkt sneller en is meer doeltreffend dan de dopamine-agonisten, maar er is met levodopa op langere termijn een hoger risico van motorische complicaties (dyskinesieën, afnemen van de werkingsduur en 'on-off fenomeen') (2). Daarom wordt bij jongere patiënten vaak gestart met een dopamine-agonist. Ook wanneer gestart wordt met een ander geneesmiddel, zal men in de meeste gevallen in de loop van de ziekte levodopa moeten toevoegen (2). De hier besproken studie toont aan dat een perorale behandeling met levodopa (100 mg 3x/d) + carbidopa (25 mg 3x/d) bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson een gunstig effect heeft op de symptoomcontrole zonder toename van ongewenste effecten.

Referenties zie website



Waarom volgen ouderen het deprescribing-advies van hun huisarts niet op?

Referentie

Zechmann S, Trueb C, Valeri F, et al. Barriers and enablers for deprescribing among older, multimorbid patients with polypharmacy: an explorative study from Switzerland. *BMC Fam Pract* 2019;20:64. DOI:10.1186/s12875-019-0953-4

Duiding

Ellen Van Leeuwen, Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen; Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent en Thierry Christiaens, Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen, UGent

Minerva besprak eerder al een systematische review die aantoonde dat het stoppen van geneesmiddelen bij ouderen met polyfarmacie (deprescribing) haalbaar is zonder een toename van de mortaliteit (1,2). Studies tonen ook aan dat de overgrote meerderheid van de ouderen met polyfarmacie open staat voor het stoppen van geneesmiddelen wanneer hun arts dit zou voorstellen (3).

Waarom ouderen het advies van hun huisarts om een geneesmiddel te stoppen niet altijd volgen, was het onderwerp van een recente Zwitserse observationele studie (4). Ze bestond zowel uit een kwalitatief als een kwantitatief luik en werd uitgevoerd in de context van een dubbelblinde cluster-gerandomiseerde studie, die het langetermijneffect van een deprescribing-algoritme versus usual care onderzocht in de huisartspraktijk. Op basis van gezamenlijke besluitvorming (shared decision-making) tussen oudere patiënten (≥ 60 jaar) met polyfarmacie (≥ 5 geneesmiddelen per dag) en hun huisarts werd afgesproken om bepaalde medicatie te stoppen (wegens onjuiste indicatie, ongunstige risico-batenbalans), in dosis te verlagen, te vervangen door een beter alternatief of ongewijzigd te laten.

Van de 87 patiënten waren er 22 (25,3%) die minstens één deprescribing-advies van hun huisarts niet opvolgden. Bij 19 van deze 22 ouderen (gemiddelde leeftijd 76,9 jaar (SD 10,0) en gemiddeld gebruik van 8,9 (SD 2,6) geneesmiddelen) kon men semigestructureerde telefonische interviews afnemen. Van de 68 voorstellen om medicatie aan te passen werden er 34 (50%) niet gevolgd. Het ging vooral om geneesmiddelen met een symptomatisch effect (geneesmiddelen voor maagzuurgerelateerde afwijkingen (n=8), analgetica (n=4), anti-inflammatoire middelen (n=4) en psychofarmaca (n=6)) en in mindere mate om vitaminen en mineralen (n=5), geneesmiddelen voor COPD (n=2), antitrombotica (n=2), diuretica (n=2) en antidiabetica (n=1). De semigestructureerde interviews werden door de onderzoekers op een correcte manier ontwikkeld en uitgevoerd (5). **Recall bias** is wel mogelijk omdat de interviews 13 maanden na het eerste consult zijn afgenomen om de blinding van de cluster-gerandomiseerde RCT te kunnen behouden. Ook de **contentanalyse** werd door meerdere onderzoekers op een correcte manier uitgevoerd (5).

Uit de interviews bleek dat de meeste ouderen een groot vertrouwen hadden in hun huisarts (18/19) en reeds voor de studie betrokken waren in het proces van gezamenlijke besluitvorming over medicatie (17/19). De helft (9/19) van de patiënten had een medicatieschema ontvangen en de andere helft was geïnteresseerd om er een te krijgen. Hieruit blijkt dus dat een goede vertrouwensrelatie tussen de patiënt en de arts en het actief betrekken van de patiënt in de besluitvorming niet noodzakelijk betekent dat de patiënt het deprescribing-advies van de arts altijd zal volgen. Mogelijk kan dit vertrouwen ook verklaren waarom patiënten het nut van de medicatie niet in vraag stelden en dit niet benoemden als motivator om te stoppen, in tegenstelling tot wat blijkt uit de literatuur (3).

Bijna de helft had problemen met het innemen van de hoeveelheid geneesmiddelen ('drug burden'). Slechts 1 van de 19 patiënten voelde zich 'afgeschreven' na het voorstel om medicatie te wijzigen. Deze vaststelling gaat in tegen wat verwacht werd vanuit de literatuur en ook benoemd wordt als een belangrijke drempel bij artsen voor deprescribing (3,7).

Dé redenen waarom deprescribing niet lukte, zijn in 2 thema's te bundelen: inertie of conservatisme en gefragmenteerde medische zorg.

'Inertie' verwijst naar de moeilijkheid om een voorgestelde verandering te implementeren. Veel patiënten (15/19) waren er immers van overtuigd dat het geneesmiddel effectief en noodzakelijk was. Deprescribing voelde bij 6/19 aan alsof men hen een werkzaam geneesmiddel ontnam. Dit strookt met het feit dat men de geneesmiddelen met een symptomatisch effect het minst wenste te wijzigen. De afwezigheid van symptomen valt makkelijker te rijmen met de boodschap dat de behandeling succesvol is en het geneesmiddel dus (nog) belangrijk is dan met de boodschap dat het geneesmiddel niet meer nodig is. De angst voor recidiefklachten en onttrekkingsymptomen wordt ook door artsen benoemd als een belangrijke drempel voor deprescribing (7).

'Gefragmenteerde medische zorg' met verschillende voorschrijvers was voor 6/19 patiënten een reden om de adviezen niet te volgen. Deze link zouden we kunnen verklaren met het feit dat de patiënt er zich oncomfortabel bij voelt om geneesmiddelen te stoppen vanwege 'loyaliteit' met de verschillende voorschrijvers. Dat ook huisartsen weigerachtig staan om een behandeling te stoppen die werd opgestart door een collega was bekend, maar bij patiënten was deze drempel nog niet beschreven (3,7). Een centrale, coördinerende rol voor de huisarts, een goede communicatie tussen de huisarts en de specialisten en de patiënt meer inzicht geven in zijn behandeling (*patiënt-empowerment*) door het geven van een medicatielijst zou hierbij kunnen helpen.

Besluit

Dit observationeel onderzoek toont aan dat inertie en gefragmenteerde medische zorg de grootste barrières zijn voor deprescribing bij ouderen. De bezorgdheid van de huisarts over het gevoel van 'afgeschreven' te zijn van de patiënt zou een actief gesprek over de vermindering van polyfarmacie niet mogen verhinderen.

Voor de praktijk

Deze studie onderstreept dat huisartsen een centrale rol hebben bij het stoppen van geneesmiddelen. Shared decision-making met de patiënt, mantelzorger en/of familie, het benadrukken van het therapeutische doel van deprescribing, het bespreken van een gebrek aan voordelen en de mogelijke risico's bij medicatiegebruik, aanbieden van voldoende opvolgmogelijkheden en het coördineren van de zorg bij verschillende voorschrijvers zijn hierbij cruciaal (8).

Referenties

1. Chevalier P. Deprescribing: haalbaarheid en effect op gezondheid. *Minerva* 2017;16(3):65-8.
2. Page AT, Clifford RM, Potter K, et al. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:583-623. DOI: 10.1111/bcp.12975
3. Reeve E, To J, Hendrix I, et al. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging* 2013;30:793-807. DOI: 10.1007/s40266-013-0106-8
4. Zechmann S, Trueb C, Valeri F, et al. Barriers and enablers for deprescribing among older, multimorbid patients with polypharmacy: an explorative study from Switzerland. *BMC Fam Pract* 2019;20:64. DOI:10.1186/s12875-019-0953-4
5. Hasler S, Senn O, Rosemann T, Neuner-Jehle S. Effect of a patient-centered drug review on polypharmacy in primary care patients: study protocol for a cluster-randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:380. DOI: 10.1186/s13063-015-0915-7
6. Poelman T. Aan welke criteria moet kwalitatief onderzoek voldoen? *Minerva* 2015;14(2):24.
7. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis *BMJ Open* 2014;4:e006544. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006544
8. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;175:827-34. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0324