

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