

*Patiëntkarakteristieken en incidentie in de klinische praktijk vergeleken met klinische studies*

# Discontinueren van ropinirol of pramipexol door parkinsonpatiënten

Maurits E.L. Arbouw<sup>abc</sup>, Kris L.L. Movig<sup>a</sup>, Henk-Jan Guchelaar<sup>d</sup>, Petra J.E. Poels<sup>e</sup>, Jeroen P.P. van Vugt<sup>e</sup>, Cees Neeff<sup>f</sup> en Toine C.G. Egberts<sup>bc</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

<sup>b</sup> Divisie Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Departement Farmaceutisch Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

<sup>c</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

<sup>d</sup> Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

<sup>e</sup> Afdeling Neurologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

<sup>f</sup> Cees Neeff: Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht.

Correspondentie: m.arbouw@ziekenhuis-mst.nl.

## Kernpunten

- Tot nu toe was niet bekend welk deel van de parkinsonpatiënten in de dagelijkse praktijk binnen 3 jaar stopt met de dopamineagonisten ropinirol en pramipexol.
- Uit dit onderzoek blijkt dat 50-60% van de parkinsonpatiënten binnen 3 jaar is gestopt met ropinirol of pramipexol; enkele onderzoeken met een follow-up van meer dan 3 jaar laten vergelijkbare stoppercentages zien.
- Er konden geen determinanten voor stoppen met ropinirol of pramipexol worden vastgesteld; genetische determinanten zijn nog niet onderzocht.

In de afgelopen tien jaar zijn ropinirol en pramipexol geïntroduceerd voor de behandeling van patiënten met parkinson. Beide middelen zijn zogenaamde non-ergoline-dopamineagonisten met affiniteit voor zowel de dopamine-D<sub>2</sub>- als de dopamine-D<sub>3</sub>-receptor. In klinisch onderzoek is aangetoond dat patiënten met initiële behandeling met ropinirol of pramipexol langer gevrijwaard blijven van dyskinesieën dan met initiële levodopatherapie [1, 2]. Daarnaast remmen deze middelen mogelijk de ziekteprogressie, hoewel dit ter discussie staat [3, 4]. Daarom lijkt het raadzaam (initiële) behandeling met ropinirol en pramipexol zo lang mogelijk te continueren.

Vaak zijn de resultaten van (preregistratie)onderzoek, zoals het aantal mensen die de therapie discontinueren, niet zonder meer te vertalen naar de dagelijkse praktijk. Redenen hiervoor zijn onder andere de beperkte follow-up-duur en de strenge selectie van patiënten bij deelname aan klinisch onderzoek [5]. Het primaire doel van dit onderzoek was de patiëntkarakteristieken

## Abstract

*Discontinuation of ropinirole or pramipexole by Parkinson patients. Patient characteristics and incidence in daily clinical practice compared with clinical trials*

### Objective

To compare characteristics and incidence of therapy discontinuation by Parkinson (PD) patients starting ropinirole or pramipexole in clinical practice with data from randomised controlled clinical trials (RCTs). Secondly, to identify determinants of discontinuation of ropinirole and pramipexole in daily clinical practice.

### Design and methods

Included in the clinical practice cohort were first time users of ropinirole or pramipexole diagnosed with PD before 2005. Baseline characteristics and incidence of discontinuation were compared between the clinical practice cohort and RCTs. Treatment discontinuation was defined as more than 180 days between two refills of ropinirole or pramipexole. The incidence of discontinuation in RCTs was based on the reported rate of discontinuation of whatever cause. Determinants for discontinuation of ropinirole and pramipexole were identified.

### Results

Included were 45 patients who started ropinirole and 59 patients who started pramipexole. Treatment was discontinued within 3 years in 51 % (ropinirole) and 60 % (pramipexole) of the patients. Ten RCTs with ropinirole and twelve with pramipexole were identified. Baseline characteristics did not differ between the clinical practice cohort and RCTs. RCTs reported discontinuation rates comparable with those at the same time point in the clinical practice cohort until 5 years of follow-up for ropinirole and until 1 year of follow-up for pramipexole. We could not identify determinants for discontinuation.

### Conclusion

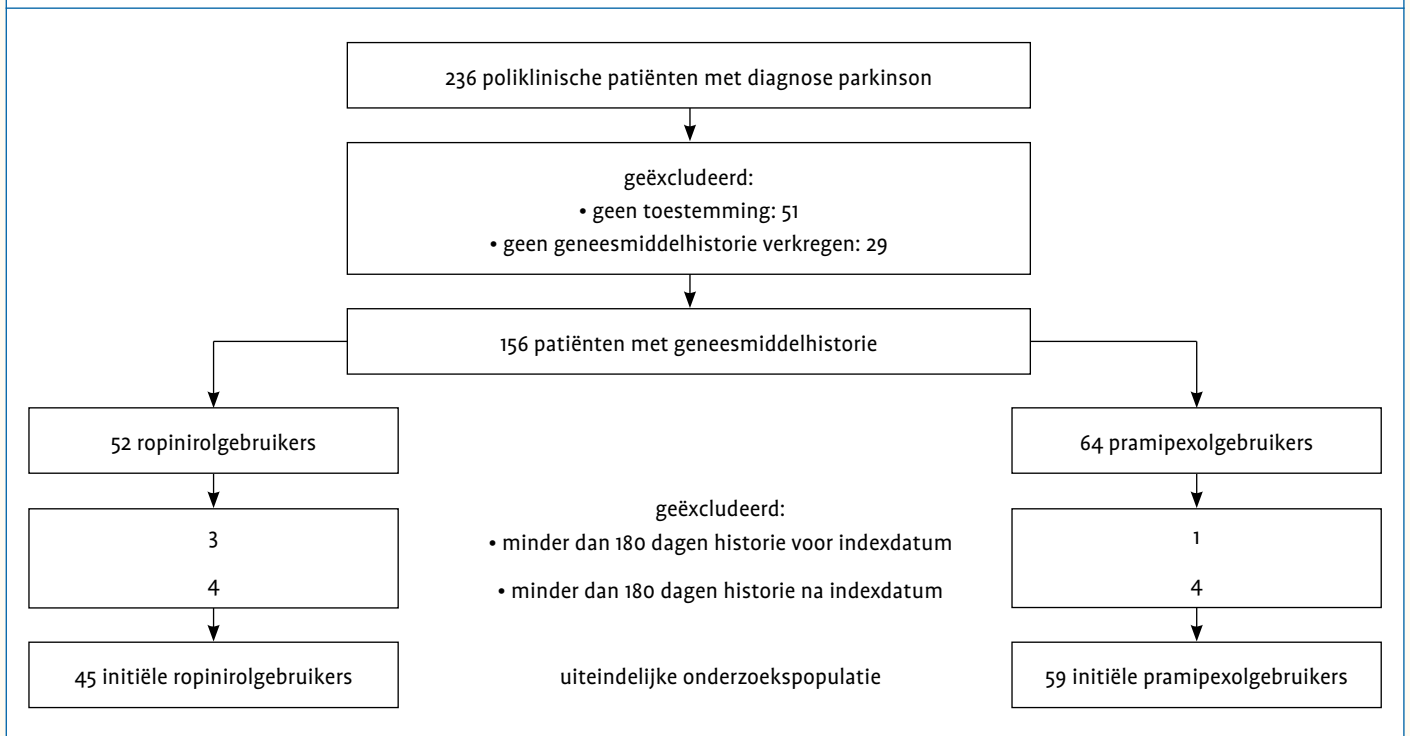
This study shows that the overall incidence of discontinuation of ropinirole and pramipexole between the patients in our clinical practice cohort and patients in the RCTs were comparable. Genetic determinants for discontinuation have not been studied until now.

*PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(1):14-18*

en de incidentie van discontinuering van ropinirol- en pramipexol-behandeling bij poliklinische patiënten met parkinson te vergelijken met gegevens uit gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies (RCT's). Een tweede doel was determinanten te identificeren voor discontinuering van ropinirol en pramipexol in de dagelijkse praktijk.

**Figuur 1**

Stroomschema van inclusie



## Methoden

### Setting en onderzoekspopulatie

De setting van dit retrospectieve cohortonderzoek was de polikliniek neurologie van het Medisch Spectrum Twente. Alle poliklinische patiënten die voor 2005 met parkinson waren gediagnosticeerd zijn geselecteerd. Na het verkrijgen van schriftelijke toestemming is de volledige medicatiehistorie opgevraagd bij de openbare apotheek. Vervolgens zijn alleen de patiënten geïnculdeerd die ropinirol of pramipexol voor het eerst kregen. De datum van eerste verstrekking was de indexdatum. Om er zeker van te zijn dat ze nieuwe gebruikers waren, moesten de patiënten minimaal 180 dagen geneesmiddelhistorie hebben voor de indexdatum. Patiënten konden twee keer worden geïnculdeerd (een keer met ropinirol en een keer met pramipexol).

Om gepubliceerde RCT's met ropinirol of pramipexol bij patiënten met parkinson te identificeren, is PubMed doorzocht met de trefwoorden *ropinirole* of *pramipexole* en *Parkinson's disease* en als limitering *randomized controlled trial*, *English language* en *humans*. Alle artikelen die hieraan voldeden en die zijn gepubliceerd voor maart 2007, werden geïnculdeerd. Alle referenties van deze artikelen

zijn nagegaan en geïnculdeerd indien deze voldeden aan bovenstaande inclusiecriteria. Verder is een zogenaamde *cited reference search* met *Web of Science* uitgevoerd en is de *Cochrane database of randomized clinical trials* doorzocht.

### Patiëntenkenmerken

Van de poliklinische patiënten zijn geregistreerd geslacht, leeftijd op de indexdatum, duur van de ziekte van Parkinson, gemiddelde dagelijkse hoeveelheid levodopa en gelijktijdig gebruik van andere parkinsonmiddelen, antidepressiva en antipsychotica. Ook is de gemiddelde dagelijkse dosis dopamineagonist gedurende de follow-up bepaald.

Voor de RCT's zijn bepaald (gewogen naar het aantal patiënten in de studie): geslacht, leeftijd aan het begin, duur van de ziekte van Parkinson, gemiddelde dagelijkse dosis levodopa en gemiddelde dagelijkse dosis dopamineagonist aan het eind van de studie.

### Incidentie van discontinuering

Discontinuering van de behandeling in de dagelijkse praktijk werd vastgesteld indien er meer dan 180 dagen verschil was tussen twee

**Tabel 1**

Patiëntenkenmerken bij aanvang en gedurende follow-up

	Poliklinische patiënten ropinirol (n = 45)	pramipexol (n = 59)
Mannelijk geslacht (%)	22 (48,9)	27 (45,8)
Gemiddelde leeftijd (SD); spreiding	66 (9,7); 48-91	68 (7,1); 48-80
Gemiddelde duur parkinson in maanden (SD); spreiding	68 (57); 0-220	81 (81); 0-473
Gelijktijdig gebruik van andere parkinsonmiddelen op indexdatum (%):		
• amantadine	10 (22,2)	8 (13,6)
• selegiline	6 (13,3)	1 (1,7)
• levodopa	34 (75,6)	34 (57,6)
• apomorfine	2 (4,4)	2 (3,4)
• andere dopamineagonist	1 (2,2)	6 (10,2)
Gemiddelde dagelijkse levodopadosering op indexdatum in mg (SD); spreiding	406 (290); 100-1369	595 (407); 100-1804
Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen op indexdatum (%):		
• antipsychotica	4 (8,9)	11 (18,6)
• antidepressiva	6 (13,3)	0 (0)
Gemiddelde dagelijkse ropinirol/pramipexol-dosering in mg (SD); spreiding	9,8 (8,5); 1,0-39,8 <sup>△</sup>	2,0 (0,9); 0,5-4,8 <sup>△</sup>

nb = niet beschikbaar

□ van 1 studie geen gegevens; ◇ van 2 studies geen gegevens; <sup>△</sup> gedurende follow-up; <sup>▽</sup> eind van follow-up; <sup>⊕</sup> van 4 studies geen gegevens;<sup>†</sup> spreiding van gemiddelden in RCT's.

opeenvolgende afleveringen van ropinirol of pramipexol. De cumulatieve frequentie van discontinuering is uitgezet tegen de duur van de follow-up (Kaplan-Meier-curve).

De incidentie van discontinuering in de RCT's is gebaseerd op de gerapporteerde uitvalspercentages en deze zijn per studie uitgezet tegen de duur van de follow-up van de studie.

#### Determinanten van discontinuering

Om eventuele determinanten te identificeren tussen (aanvangs)-karakteristieken van de poliklinische patiënten en discontinuering van ropinirol of pramipexol, is een Cox-regressiemodel gebruikt. De sterkte van een associatie is uitgedrukt als een *hazard ratio* met een 95 %-betrouwbaarheidsinterval.

#### Resultaten

##### Patiëntenkenmerken

Op de polikliniek zijn 236 patiënten geselecteerd, van wie 185 patiënten (78%) toestemming gaven. Van 156 van deze 185 patiënten is een geneesmiddelhistorie verkregen. Geïnccludeerd zijn 45 patiënten met ropinirol en 59 patiënten met pramipexol (figuur 1).

In de literatuur zijn tien RCT's met ropinirol geïdentificeerd, waarvan één een extensiestudie was. Twaalf RCT's met pramipexol zijn geïdentificeerd, waarvan één een extensiestudie was.

De aanvangskarakteristieken van de poliklinische patiënten zijn samengevat in tabel 1. De gemiddelde leeftijd was 66 jaar en 68 jaar in de ropinirol- respectievelijk de pramipexolgroep. De gemiddelde leeftijd in de RCT's was 63 jaar voor beide groepen.

Van de poliklinische patiënten gebruikten 76% en 58% levodopa op de indexdatum in de ropinirol- respectievelijk de pramipexolgroep. In de RCT's was dit 55% respectievelijk 56%.

##### Incidentie van discontinuering

De mediane duur van de follow-up van de poliklinische patiënten was 2,0 jaar voor ropinirolgebruikers en 1,6 jaar voor pramipexolgebruikers. De follow-up-duur in de RCT's varieerde van 12 weken tot 5 jaar voor ropinirol en van 9 weken tot 4 jaar voor pramipexol; de meerderheid van de RCT's duurde echter korter dan 1 jaar.

Voor de poliklinische patiënten was de gemiddelde dagelijkse dosis tijdens follow-up 9,8 mg ropinirol en 2,0 mg pramipexol. In de RCT's was dit aan het eind van de follow-up 13,0 mg ropinirol en 3,3 mg pramipexol (tabel 1).

Van de poliklinische patiënten had 1 jaar na de start 36% de ropinirolbehandeling gediscontinueerd, oplopend tot 51% na 3 jaar behandeling. 50% had de behandeling gediscontinueerd na 2,8 jaar (figuur 2A). 1 jaar na de start van de pramipexolbehandeling had 31% van de patiënten de behandeling gediscontinueerd, oplopend tot 60% na 3 jaar. 50% had de behandeling gediscontinueerd na 2,1 jaar (figuur 2B). De incidentie van discontinuering in de RCT's varieerde van 7% tot 53% voor ropinirol en van 0% tot 45% voor pramipexol. De incidentie per studie is weergegeven in de figuren 2A (ropinirol) en 2B (pramipexol).

##### Determinanten van discontinuering

Er was een tendens voor een hogere incidentie van discontinuering bij lagere doseringen van ropinirol of pramipexol (tabel 2). Patiënten

RCT's ropinirol (n = 1183, 10 studies)	pramipexol (n = 1191, 12 studies)
653 (60,0) <sup>□</sup>	750 (63,0)
63 (nb); nb <sup>□</sup>	63 (nb); nb
55,7 (nb); nb	57,7 (nb); nb
nb	nb
nb	nb
522 (55,2) <sup>◇</sup>	665 (55,8)
nb	nb
nb	nb
nb	nb
nb	nb
13,0 (NB); 3,3-17,9 <sup>▽,♣,†</sup>	3,3 (NB); 2,8-4,1 <sup>▽,♣,†</sup>

die op de indexdatum apomorfine gebruikten, hadden een hoger risico te stoppen met ropinirol, dit waren echter maar 2 patiënten. We konden geen associaties vaststellen tussen discontinuering van ropinirol of pramipexol en geslacht, leeftijd, gelijktijdig gebruik van andere antiparkinsonmiddelen, levodopadosering of gelijktijdig gebruik van antipsychotica of antidepressiva.

### Beschouwing

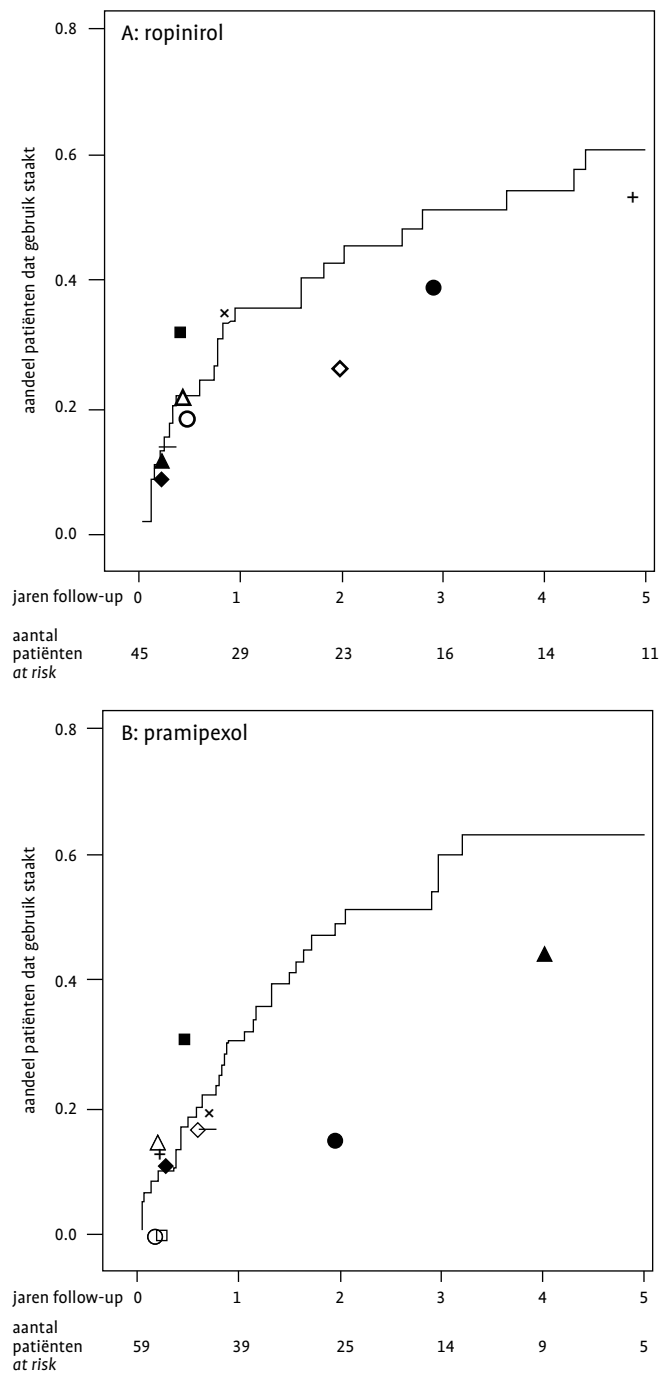
Van de poliklinische patiënten heeft ongeveer 50% de ropinirol- en 60% de pramipexolbehandeling binnen 3 jaar gediscontinueerd. De enkele studies met een follow-up-duur langer dan 3 jaar lieten, vooral met ropinirol, een incidentie van discontinuering zien die vergelijkbaar was met de poliklinische patiënten op hetzelfde tijds-punt.

De aanvangskarakteristieken waren niet afwijkend tussen de poliklinische patiënten en de patiënten in de RCT's. Het lijkt er dus op dat de patiënten in de studies niet verschillen met de patiënten die deze geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk gebruiken. Wel is er een verschil in gemiddelde dagelijkse dosis dopamineagonist, maar dit is bij de poliklinische patiënten een gemiddelde van de gehele follow-up, inclusief een titratiefase, terwijl dit bij de RCT's aan het eind van de follow-up is gemeten.

De overeenkomst in de incidentie van discontinuering tussen de poliklinische patiënten en RCT's op hetzelfde tijdstip is opvallend. Bij andere geneesmiddeltherapieën, bijvoorbeeld bij lamotrigine- of statinebehandeling, blijken er in de studies veel minder uitvallers te zijn dan in de dagelijkse praktijk. De generaliseerbaarheid van incidentie van discontinuering bij de poliklinische patiënten is tevens

### Figuur 2

Cumulatieve frequentie van discontinuering bij poliklinische patiënten (gesloten lijn, met corresponderende aantallen *at risk*) en het aandeel van discontinuering in RCT's



onderzocht met de PHARMO-database en bleek vergelijkbaar te zijn (resultaten niet weergegeven).

Er zijn enkele beperkingen aan dit onderzoek. Allereerst was het niet mogelijk de exacte redenen van discontinuering bij de poliklinische patiënten te achterhalen. Verder kan de definitie van discontinuering

**Tabel 2**

Determinanten van ropinirol- of pramipexoldiscontinuering bij poliklinische patiënten

	Ropinirol (n = 45) HR (BI95)	Pramipexol (n = 59) HR (BI95)
Geslacht		
man	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
vrouw	1,16 (0,53-2,55)	0,68 (0,34-1,36)
Leeftijd		
< 65 jaar	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
≥ 65 jaar	0,89 (0,40-2,00)	1,32 (0,57-3,01)
Ziekte duur		
< 60 maanden	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
≥ 60 maanden	0,63 (0,29-1,39)	1,18 (0,59-2,34)
Gelijktijdig gebruik van andere parkinsonmiddelen op indexdatum <sup>□</sup>		
amantadine	0,91 (0,34-2,42)	0,54 (0,16-1,75)
selegiline	1,35 (0,46-3,93)	0,05 (0-364,14)
levodopa	1,25 (0,47-3,35)	1,54 (0,75-3,15)
apomorfine	4,70 (1,05-21,14)	3,09 (0,73-13,13)
andere dopamineagonist	2,2 (0,29-16,61)	0,93 (0,33-2,66)
Dagelijkse levodopadosering op indexdatum		
< 500 mg	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
500-999 mg	4,35 (1,44-13,11)	1,10 (0,41-3,00)
≥ 1000 mg	1,01 (0,13-7,73)	2,94 (0,94-9,25)
Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen op indexdatum <sup>□</sup>		
antipsychotica	0,32 (0,04-2,36)	0,91 (0,38-2,22)
antidepressiva	0,69 (0,21-2,30)	
Dagelijkse ropinirol/pramipexol-dosering gedurende follow-up <sup>◇</sup>		
< 0,75 DDD	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
0,75-1,49 DDD	0,44 (0,16-1,22)	0,39 (0,19-0,81)
≥ 1,50 DDD	0,43 (0,17-1,10)	0,77 (0,18-3,34)

HR: hazard ratio

BI95: 95 %-betrouwbaarheidsinterval

<sup>□</sup> Gebruik versus geen gebruik (referentie)<sup>◇</sup> DDD: defined daily dose, 1 DDD ropinirol = 6,0 mg; 1 DDD pramipexol = 2,5 mg

ring worden bediscussieerd. De maximale voorschrijftermijn in Nederland is 90 dagen, waardoor wij aannemen dat de gevonden incidenties van discontinuering niet zijn overschat. Concluderend kan worden gesteld dat de incidentie van discontinuering van ropinirol en pramipexol binnen 3 jaar relatief hoog is in de dagelijkse praktijk, maar opvallend vergelijkbaar is met die van RCT's. Er konden geen determinanten voor discontinuering worden geïdentificeerd, maar genetische determinanten, bijvoorbeeld polymorfismen in de dopamine-D<sub>2</sub>- en -D<sub>3</sub>-receptor, zijn nog niet onderzocht [6].

Gebaseerd op de registratielezing van M.E.L. Arbouw.

De auteurs danken alle openbare apothekers die hebben meegewerkt aan dit onderzoek.

## LITERATUUR

- 1 Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1484-91.
- 2 Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004;61:1044-53.
- 3 Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003;54:93-101.
- 4 The Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA.* 2002;287:1653-61.
- 5 Leufkens HG, Urquhart J. Variability in patterns of drug usage. *J Pharm Pharmacol.* 1994;46 Suppl 1:433-7.
- 6 Arbouw ME, van Vugt JP, Egberts TC, et al. Pharmacogenetics of antiparkinsonian drug treatment: a systematic review. *Pharmacogenomics.* 2007;8:159-76.