

LUPUS en SOFTENON (THALIDOMIDE)

Bron: <http://www.lupus-medischepraktijk.nl/>

SOFTENON

Softenon werd midden jaren 50, vorige eeuw, ontwikkeld en verkocht als rustgevend middel. Het werd ook gebruikt ter behandeling van ochtendmisselijkheid bij zwangerschap. Softenon kreeg een slechte naam door ernstige afwijkingen bij kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap softenon gebruikten: de ogen, oren, nieren en geslachtsorganen van de kinderen waren misvormd en armen en handen waren onvolgroeid of niet aanwezig. Bij softenongebruik kwamen veelvuldig miskramen en vroeggeboorten voor. Wereldwijd werden ongeveer 12.000 babies geboren met afwijkingen, waarvan 34 in Nederland. In 1962 werd softenon van de markt gehaald. De Duitse producent Grünenthal heeft na de ramp gezworen het middel nooit meer te produceren. De voorraden mochten gratis worden gebruikt door ziekenhuizen, voor patiënten die niet reageerden op de gebruikelijke medicatie. Sinds 2003 is deze voorraad echter op.

Softenon is sinds eind jaren 80 van de vorige eeuw terug op de markt. Ontdekt werd dat softenon een krachtige ontstekingsremmer is en het ontstaan van nieuwe bloedvaatjes kan verhinderen. In Nederland worden in 2005 ongeveer 600 ernstig zieke patiënten met het middel behandeld. Softenon wordt in Amerika geproduceerd en door de Amerikaanse Food and Drug Administration toegelaten als medicijn. In Afrika wordt softenon ingezet als anti-lepramiddel. Internationaal onderzoeken wetenschappers of softenon geschikt is voor de behandeling van kanker.

Softenon wordt inmiddels toegepast bij de ziekte van Kahler (multiple myeloom). Op de Nederlandse markt is softenon niet geregistreerd. Het wordt derhalve niet aan patiënten vergoed. In juni 2005 werd bekend dat tenminste twee Nederlandse apotheken softenon zelf maakten. Veel verzekeraars vergoeden wel de softenon van deze apotheken. Een derde apotheek heeft van de Arbeidsinspectie het verbod gekregen om het medicijn te maken, omdat de bereiding van het middel niet veilig verliep. De bereiding kan schadelijk zijn voor de gezondheid van de bereider. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd is het uitdrukkelijk verboden softenon te bereiden. Mannen die softenon bereiden of gebruiken lopen ook risico's en worden aangeraden om condooms te gebruiken, zelfs als zij door een ingreep niet meer vruchtbaar zijn.

In het Erasmus Medisch Centrum worden patiënten met SLE en de ziekte van Behçet met softenon behandeld. Alleen patiënten waarbij de conventionele middelen niet helpen komen daarvoor in aanmerking. Internist en immunoloog Martin van Hagen van het EMC werkt op experimentele basis met softenon. Hij heeft als ervaring dat softenon een zeer effectief middel is bij de behandeling van orale en genitale zweren bij patiënten met de ziekte van Behçet en huidafwijkingen bij Lupus.

STUDIES

In 1965 werd door Sheskin ontdekt dat softenon effectief was bij de behandeling van ernstige huidafwijkingen. Softenon is ook effectief gebleken bij de behandeling van verschillende ontstekings- of auto-immuunziekten als Lupus, reuma en de ziekte van Behçet, de ziekte van Jessner, een aantal vormen van kanker als de ziekte van Kahler, de ziekte van Crohn en ulcera bij HIV/AIDS. De werking van softenon is onduidelijk. Softenon kreeg een rol bij de behandeling van Lupus, voor huidaandoeningen zoals discoïde Lupus, SCLE, Lupus panniculitis/profundus en bulleuze Lupus die niet reageerden op conventionele behandelingen.

In 1983 publiceerden Knop ea een studie over 60 patiënten met discoïde lupus die waren behandeld met softenon. Er werd gestart met 400mg per dag en werd daarna verminderd naar een onderhoudsdosering van 50-100mg per dag. Van de groep patiënten reageerde 90% positief op de behandeling; 65% herstelde geheel. Bij 71% begonnen de klachten weer toen met de behandeling werd gestopt. Veel patiënten moesten met softenon stoppen vanwege de bijwerkingen. De terugval

in deze groep van patiënten was erg hoog, variërend van 35 tot 80%. Er waren patiënten die softenon jarenlang gebruikten zonder complicaties.

In latere studies zijn patiënten met andere vormen van huid-Lupus meegenomen. Veel van de patiënten reageerden niet op behandelingen, zoals hogere doseringen steroïden, antimalaria middelen, azathioprine, cyclofosfamide en dergelijke. Er werden lagere doseringen gebruikt van 50 tot 200mg per dag. Het effect was vergelijkbaar met de studie van Knop: 85 – 100% had een volledig herstel van de huidklachten.

Tussen 1994 en 1999 is in het New York, Hospital for special surgery, divisie reumatologie, onderzoek gedaan bij 30 SLE-patiënten met ernstige huidklachten die niet reageerden op hydroxychloroquine (plaquenil of nivaquine), mepacrine, prednisolon of azathioprine. Zij kregen 50 tot 100mg softenon per dag gedurende 4 weken, daarna 50mg op wisselende dagen. Van deze patiënten reageerde 93% goed op de behandeling. Bij 60% herstelde de huid geheel en bij 33 % gedeeltelijk. Na 4 weken begon de verbetering en het maximale resultaat werd bereikt na 16 weken. Bij 75% begonnen de klachten weer na het stoppen van softenon. Bijwerkingen bij deze lage dosering ontstonden bij 8 van deze 30 patiënten in de vorm van perifere neuropathie (gevoelloosheid in zenuweinden). Na 2 jaar stoppen met de behandeling ondervonden 4 van deze 8 patiënten nog steeds dezelfde symptomen door blijvende schade. Bij de andere 4 van deze 8 patiënten verdween deze klacht pas na 2 jaar.

In 1994 zijn door Powell en Gardner-Medwin aanbevelingen gedaan voor het gebruik van softenon, die door veel auteurs zijn overgenomen. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de voor- en nadelen van softenon, liefst middels een tekst. De patiënt moet volledig geïnformeerd zijn en toestemming geven voor de behandeling. Vrouwen mogen absoluut niet zwanger zijn voordat met de behandeling wordt begonnen. Vrouwen *en mannen* dienen betrouwbare contraceptie toe te passen vanaf de eerste maand voor de start van de behandeling en 3 maanden na het stoppen van de behandeling. Er bestaat kans op abortus, miskramen en afwijkingen aan het kind.

Seksueel actieve mannen die softenon gebruiken dienen ook gedurende die periode goede contraceptie te gebruiken, omdat softenon overgaat in de zaadvloeistof. Mannen die een vasectomie hebben gehad dienen ook een condoom te gebruiken. Een studie naar de basisconditie van de zenuwen wordt aanbevolen. Neurologische testen zouden tenminste één keer per 6 maanden herhaald moeten worden. Zijn er verschijnselen van klinische tekenen of symptomen van neuropathie dan moet met softenon worden gestopt. Om andere minimale bijwerkingen te verminderen zou de dosering per dag lager kunnen worden.

Volgens dr. Sato (1998) kan de behandeling gestart worden met een lage doseringen van 50 – 100 mg per dag. Een onderhoudsdosering van 25mg per dag is al effectief gebleken en laat minder bijwerkingen zien. De ervaring van de onderzoeksgroep, van dr. G.R.V. Hughes in Londen in 2000, meldt dat zelfs lagere doseringen van 1 tot 2 keer per week individuele patiënten al kunnen helpen. Derhalve zouden lagere doseringen eerst geprobeerd moeten worden. Patiënten die daarop niet reageren en geen bijwerkingen hebben kan een hogere dosering gegeven worden tot 200 mg per dag. Heeft de behandeling met de hogere dosering wel effect, dan kan de dosering weer verminderd worden naar een lagere onderhoudsdosering.

De laatste jaren hebben verschillende ziekenhuizen waaronder het St Thomas ziekenhuis in Londen, voorzichtig softenon gebruikt voor de behandeling van ernstige huid-Lupus. De resultaten zijn goed te noemen. Een ernstige bijwerking is daarbij weer gebleken, de perifere neuropatie: beschadiging van zenuwen. De neurologische symptomen kunnen verdwijnen na stoppen van softenon, maar de schade kan bij een grote groep patiënten aanblijven, lang nadat met softenon is gestopt. Bij sommige patiënten zijn deze klachten blijvend gebleken. Hoe vaak neuropathie voorkomt is niet duidelijk en

verschilt per studie. Klachten uit zich in de vorm van een doof gevoel, een verlies van gevoel in handen en voeten en pijnlijke krampen.

De bijwerking slaperigheid komt veel voor en is vaak aanleiding om de dosering te verminderen en soms te stoppen. Andere bijwerkingen zijn constipatie, misselijkheid, depressies, jeuk, rode handpalmen, gewichtstoename en droogheid van slijmvliezen. Ook het wegblijven van menstruatie is beschreven.

De meest gevreesde bijwerkingen zijn misvormingen. Een dosering van 25 of 50mg per dag, 34 tot 50 dagen na conceptie is al voldoende gebleken om afwijkingen te veroorzaken aan de embryo. De afwijking van handen en voeten die direct met de romp zijn verbonden is het meest berucht. Afwijkingen aan het spijsverteringskanaal, de neuralebuis (buisvormige structuur aan de rugzijde van het embryo, waaruit zich het centraal zenuwstelsel ontwikkelt) en aan de ogen en oren zijn beschreven.

In een literatuuroverzicht door Clark ea uit 2001 wordt melding gemaakt van 69 patiënten met benauwdheid, waarbij mogelijk een longembolie een rol speelde.

In 1984 werd door Genvo tromboflebitis (haardvormige ontsteking van de aderwand, met vorming van stolsels) beschreven bij een patiënt met het syndroom van Behçet. In een dubbelblind studie uit 1998 door V. Hamuryudan ea werden 2 groepen van 32 patiënten met de ziekte van Behçet behandeld met of softenon of een placebo. In de groep die behandeld werd met 100mg softenon per dag ontstond tromboflebitis bij 10 van de 32 patiënten, tegenover 3 van de 32 in de groep die een placebo kreeg.

In 2000 werd door B. Flageul ea, het verband gelegd tussen trombose (vorming van bloedstolsels) en het gebruik van softenon. Bij 5 patiënten, waaronder 4 met huidlupus, waarvan 2 met SLE, ontwikkelden zich ernstige trombose in slagaders en aders kort nadat de behandeling met 50-100mg softenon werd gestart, zonder dat deze patiënten daarvoor bloedvataandoeningen hadden. Deze 5 patiënten hadden antifosfolipide antistoffen.

In 2002 is in "Lupus, an international journal", door J.C. Piette ea een waarschuwing uitgegaan voor trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met lupus die softenon gebruiken. J.C. Piette ea willen speciale aandacht vragen voor de theoretische risico's voor patiënten met Lupus die softenon gebruiken. Ernstige trombose met als gevolg een hartspierinfarct (myocardial infarction) zijn waargenomen bij het gebruik van softenon. Bij Lupus is een aantal aspecten aanwezig die trombose bevordert met betrekking tot de behandeling met softenon. Factoren die genoemd worden zijn: roken, het stoppen van antimalariamiddelen als Plaquenil en Nivaquine (deze hebben een anti-trombotisch effect); de aanwezigheid van antifosfolipide antistoffen en Lupus anticoagulans; contraceptie met oestrogenen geeft een risico op trombose, een alternatief zou progesteron kunnen zijn; familiale aanleg voor vaataandoeningen; hyperhomocysteinanaemie kan een risicofactor voor trombose zijn bij SLE. Het blijkt dat met name patiënten die chemotherapie krijgen een verhoogd risico hebben.

In 2005 werd een Braziliaanse studie gepresenteerd waarbij 65 Lupus patiënten in de periode 1995 tot 2003 gevolgd werden. Er werd behandeld met een lage dosering softenon, beginnend met 100 mg per dag en wanneer dat mogelijk was, werd deze dosering verminderd naar 50mg en daarna naar 50mg om de andere dag. Slaperigheid was een veel voorkomende klacht, maar geen aanleiding om met softenon te stoppen omdat patiënten er geleidelijk aan gingen wennen. Verminderde spierzwakte werd niet waargenomen. De eerste neurologische bijwerkingen ontstonden na gemiddeld 9,5 maanden, variërend van 1 tot 178 maanden. Bij 28 patiënten ontstonden klachten van neuropathie; deze patiënten stopten met softenon. Bij 18 patiënten verdwenen de neurologische symptomen geheel, bij 6 trad er gedeeltelijk herstel op. Bij 4 waren de symptomen blijvend, echter zo

stelde de onderzoeker, bij 3 patiënten zou er sprake kunnen zijn van neuropathie door de Lupus. Trombose is in deze studie niet voorgekomen.

Met dank aan dr. P.M. van Hagen, werkzaam bij het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, voor aanvullingen, correcties en nazien van de tekst.