

Thalidomide opnieuw in de belangstelling

L.T.W. de Jong-
van den Berg
Groningen Institute for
Drug Studies
J. Rutgers
Student farmacie,
Groningen
M.C. Cornel
Vakgroep Medische
Genetica, EUROCAT-
registratie van
aangeboren
afwijkingen
Rijksuniversiteit
Groningen

Meer dan dertig jaar nadat de teratogene effecten van thalidomide bekend werden, staat ditzelfde geneesmiddel opnieuw in de medische belangstelling. Thalidomide kwam in het midden van de jaren vijftig in 46 landen op de markt onder verschillende handelsnamen voor diverse indicaties. Zo werd het aanbevolen als antigriepmiddel, slaapmiddel, sedativum, pijnstillend, bij zwangerschapsbraken, bij astma en als antihypertensivum [1]. In Nederland kwam het als slaapmiddel onder de handelsnamen Softenon, Enterosediv en Noctosediv op de markt. In de Verenigde Staten is het middel destijds niet op de markt gekomen omdat de Food and Drug Administration (FDA) het ingediende dossier als onvoldoende beoordeelde, en aanvullende informatie vroeg [2].

Thalidomide werd goed ontvangen, maar er werden ook bijwerkingen gemeld. Naast de veel voorkomende bijwerkingen als moeheid, sufheid, duizeligheid, misselijkheid en huiduitslag werd een ernstiger en irreversibele bijwerking gesignaleerd, namelijk polyneuritis met tintelingen, gevoelloosheid en koude extremiteiten. In 1961, vier jaar na introductie van het thalidomide in Nederland, werd echter duidelijk dat gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap tot ernstige aangeboren afwijkingen leidde. Het opvallendst waren reductiedefecten van de ledematen, waarbij de distale gedeelten van de ledematen relatief goed ontwikkeld waren, terwijl tussengelegen gedeelten ernstig(er) aangedaan waren (focomelie). Behalve deze reductiedefecten was er sprake van hart-, oog- en oorafwijkingen en van verlammingen van de aangezichtszenuwen [3].

Nadat het verband met thalidomide was gelegd, werd thalidomide direct van de markt genomen, althans in de Europese landen. Het totale aantal gerapporteerde baby's met thalidomide-embryopathie ligt rond de 5000 [13].

Het thalidomidedrama schudde destijds de autoriteiten in de Verenigde Staten en Europa wakker. Alhoewel wetgeving met betrekking tot de toelating van nieuwe geneesmiddelen reeds in voorbereiding was, werd de implementatie ervan hierdoor bespoedigd.

In september 1997 heeft de FDA besloten om thalidomide onder bepaalde voorwaarden en strikte controle voor de indicatie erythema nodosum leprosum toe te laten op de Amerikaanse markt [4]. Ook in Europese landen wordt thalidomide sporadisch toegepast. Doel van dit artikel is de bewustwording en de discussie in Nederland te stimuleren rond het huidige gebruik van thalidomide. Eerst worden kort de huidige indicaties besproken en vervolgens wordt ingegaan op de maatregelen om de teratogene bijwerkingen te vermijden door zwangerschappen te voorkomen.

Thalidomide is na het drama in 1961 nooit echt van het medische toneel verdwenen. In de jaren zestig verschenen er in de medische literatuur verschillende casuïstische mededelingen over de positieve effecten van thalidomide bij kanker en bij leprapatiënten [5-9].

Thalidomide werd in 1965 als sedativum gebruikt bij lepromateuze leprapatiënten. Het bleek pijnstillend te werken, de koorts te verminderen, de huidlaesies te genezen en de zenuwstoornissen te verminderen. Er werden verschillende onderzoeken uitgevoerd met thalidomide bij leprapatiënten, waarbij het middel werd vergeleken met onder andere acetylsalicylzuur, steroïden en dapson. In 1979 verscheen er een artikel van Hastings waarin thalidomide werd aanbevolen als alternatieve therapie bij erythema nodosum leprosum in geval van dapsonresistentie [10]. Jakeman e.a. zagen in 1994 thalidomide als eerstekeusmiddel in de behandeling van ernstige reacties van erythema nodosum leprosum bij leprapatiënten [11]. Als gevolg van het gebruik van thalidomide als effectief geneesmiddel bij leprapatiënten zijn er sinds 1960 in vooral Brazilië (Zuid-Amerika) 34 nieuwe gevallen gedocumenteerd van ernstige aangeboren afwijkingen ten gevolge van thalidomidegebruik [12].

Thalidomide blijkt ook effectief bij de behandeling van met aids samenhangende afters en ulcera [13]. Recent verschenen de resultaten van een dubbelblind gecontroleerd multicentraal onderzoek naar de effecten van thalidomide bij stomatitis aphthosa in 57 HIV-geïnfecteerde patiënten. Na 4 weken behandeling bleken bij 16 van de 29 patiënten uit de thalidomidegroep de laesies volledig te zijn verdwenen tegen 2 van de 28 in de controlegroep. Gedeeltelijke genezing werd gezien bij 10 patiënten in de thalidomidegroep en 5 in de controlegroep [14]. Een andere bevinding is dat thalidomide de replicatie van HIV-1 remt. Het welzijn van de patiënten zou verbeterd worden door remming van de door tumornecrosisfactor- α geïnitieerde ontstekingsprocessen [15].

Naast deze twee indicaties, waarbij bewezen is dat

thalidomide effectief is, wordt het middel in klinisch geneesmiddelenonderzoek (fase II en fase III) toegepast voor vele andere indicaties, zoals hersentumor [16], Kaposi-saroom [17], andere met aids samenhangende ontstekingen [18-19], 'graft-versus-host'-ziekte bij beenmergtransplantaties [20-22], reumatoïde artritis en cutane lupus erythematoses [23-25].

Gebruik in Nederland

Alhoewel thalidomide in Nederland niet officieel is geregistreerd, worden ook in Nederland voor specifieke indicaties patiënten ermee behandeld. Het gaat hier om de behandeling van ernstige aften en ulcera bij HIV-patiënten en om de behandeling van graft-versus-hostziekte na beenmergtransplantaties. De behandelend arts kan thalidomide voor de betreffende patiënt betrekken bij de fabrikant na het ondertekenen van een bewustheidsverklaring (verklaring waarmee de arts een niet in Nederland geregistreerd geneesmiddel kan voorschrijven, waarin hij aangeeft dat hij weet wat hij doet). Een andere mogelijkheid om thalidomide voorgeschreven te krijgen, is deelname aan klinisch geneesmiddelenonderzoek.

In Nederland worden naar schatting jaarlijks enkele tientallen patiënten, onder wie ook jonge vrouwen, behandeld met thalidomide [T.J. Hakkesteegt (Hoofdinspectie voor de Geneesmiddelen), schriftelijke mededeling, 1997]. De toepassing vindt alleen plaats in gespecialiseerde ziekenhuizen en onder strikte voorwaarden. Deze zijn onder andere: ondertekenen van een contract waarin de patiënt gewezen wordt op neurologische en teratogene bijwerkingen, betrouwbare anticonceptie voor vrouwelijke gebruikers in de vruchtbare leeftijd en regelmatig neurologisch onderzoek. Bovendien staat in het contract dat restanten van het middel aan de arts teruggegeven dienen te worden.

Voorkómen van ernstige ongewenste effecten

Het bekend worden van ernstige teratogene effecten van thalidomide als slaapmiddel was in het begin van de jaren zestig reden om het van de Nederlandse markt te halen. Bij vele andere teratogene middelen is de afweging tussen voor- en nadelen echter anders uitgevallen, zodat momenteel talrijke teratogenen op de markt zijn. Het gaat dan om ernstige indicaties waarvoor weinig of geen alternatieve middelen beschikbaar zijn. Behalve de overweging dat deze geneesmiddelen in specifieke situaties effectief zijn, speelt ook een rol dat wij nu over effectievere anticonceptiva beschikken dan in de jaren zestig het geval was.

Een voorbeeld van een dergelijk teratogeen middel is acitretine, een synthetisch retinoïd dat wordt gebruikt in de behandeling van ernstige hyperkeratosen zoals psoriasis. Acitretine wordt voornamelijk door dermatologen voorgeschreven. De teratogene effecten van acitretine zijn bekend en daarom wordt toepassing van dit geneesmiddel bij vrouwen in de vruchtbare

leeftijd ontraden. Is acitretine toch het enige alternatief voor een jonge vrouw, dan dient voor het starten van de therapie zwangerschap te worden uitgesloten door een zwangerschapstest of dient men met de therapie te starten op de tweede of de derde dag van de volgende menstruele cyclus. Er dient echter rekening te worden gehouden met een fout-negatieve uitkomst van de zwangerschapstest wanneer deze te vroeg na het overtijd zijn wordt uitgevoerd [26]. Door een zwangerschapstest na twee weken te herhalen, kan deze onzekerheid worden weggenomen. Daarnaast leggen sommige dermatologen de vrouwelijke patiënten een soort contract voor waarin duidelijk staat aangegeven wat de risico's zijn in geval van zwangerschap en waarin zij de vrouwen laten vastleggen dat zij gedurende het gebruik van acitretine tot en met drie jaar na stoppen van de therapie zullen zorgen voor adequate anticonceptie.

In de Verenigde Staten is er een diepgaande discussie gevoerd over de vraag onder welke voorwaarden en restricties thalidomide toegelaten zou worden op de markt. Als voorbeeld heeft men het isotretinoïne (net als acitretine een synthetisch retinoïd) genomen waarvoor een voorlichtingsplan is gemaakt en waarvan de distributie via bepaalde apotheken loopt en de gebruikers nauwgezet worden gevolgd [4].

De FDA heeft samen met de huidige producent van thalidomide een plan opgesteld met voorwaarden waaraan bij het voorschrijven en de distributie van het middel voldaan zou moeten worden. Het plan omvat de volgende voorwaarden:

- Artsen die thalidomide voorschrijven en apothekers die het afleveren, worden volledig geïnformeerd over alle voor- en nadelen van het middel.
- Gebruikers worden door middel van brochures met indringende waarschuwingen (bijvoorbeeld door een foto van een 'Softnon-baby') over de toxische effecten op de reproductie geïnformeerd.
- Wanneer wordt besloten een vrouw in de vruchtbare leeftijd thalidomide voor te schrijven, neemt haar arts nauwgezet alle relevante informatie met haar door en laat haar ondertekenen dat zij akkoord gaat met alle voorgestelde restricties en voorwaarden.
- Een vrouw in de vruchtbare leeftijd start met thalidomide op de eerste dag van de menstruatie of na een negatieve uitslag van een zwangerschapstest.
- Een vrouw in de vruchtbare leeftijd dient te zorgen voor een adequate vorm van anticonceptie. In de Verenigde Staten wordt vrouwen geadviseerd twee vormen van anticonceptie tegelijkertijd te gebruiken.
- Alle gebruikers van thalidomide worden bij de apotheek geregistreerd en gebruikers krijgen een beperkte hoeveelheid tabletten mee (bijvoorbeeld voor 14 dagen).
- Iedere 2 weken verricht de behandelend arts een controle, waarbij wordt nagegaan hoe het middel bevalt, of bijwerkingen (onder andere perifere neuropathie) zijn opgetreden en of de patiënt niet is gestopt met de medicatie.
- Bij staken van de medicatie dienen de overgebleven

tabletten te worden geretourneerd bij de apotheek.

In wezen zijn de restricties waarmee thalidomide nu, anno 1998, op de Amerikaanse markt wordt toegelaten, te vergelijken met de restricties en de waarschuwingen die gelden voor acitretine en die zijn opgenomen in de bijsluitertekst en met de manier waarop sommige dermatologen met acitretine omgaan. Het enige verschil is dat het in Nederland niet verplicht is de acitretinegebruiksters te registreren en periodiek te volgen. Evenmin bestaat de verplichting om overgebleven acitretinetabletten terug te brengen bij voorschrijvend arts of apotheker.

Met het hernieuwd registreren van thalidomide onder strikte voorzorgsmaatregelen hoopt men het optreden van ernstige aangeboren afwijkingen en (of) ernstige bijwerkingen te voorkomen of in ieder geval de kans erop zo klein mogelijk te houden. Alleen dan wegen de voordelen van thalidomide op tegen de nadelen. Het is de eerste keer dat in Amerika een geneesmiddel met zoveel restricties en onder zulke strenge voorwaarden op de markt wordt toegelaten. De toekomst zal moeten uitwijzen of deze aanpak in de praktijk zal werken ●

DANKBETUIGING

De auteurs danken mevr. B.C.M.J. Takx-Köhlen, ziekenhuisapotheker, Academisch ziekenhuis Maastricht, dr. T.J. Hakkesteegt, apotheker, Hoofdinspectie voor de Geneesmiddelen te Rijswijk, en prof.dr. S.A. Danner, internist, Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, voor het kritisch doorlezen van het manuscript.

De Jong-van den Berg LTW, Rutgers J, Cornel MC. Thalidomide opnieuw in de belangstelling. Pharm Weekbl 1998;133(4):8

Trefwoorden

Erythema nodosum leprosum
Teratogenen
Thalidomide
United States Food and Drug Administration
Voorzorgen

Samenvatting

Thalidomide werd in het begin van de jaren zestig van de markt gehaald vanwege ernstige teratogene effecten zoals reductiedefecten van de ledematen. Sindsdien is echter gebleken dat het een effectief geneesmiddel is bij erythema nodosum leprosum. In de Verenigde Staten is in september 1997 besloten thalidomide voor deze indicatie op de markt toe te laten en in Zuid-Amerika was het hiervoor nog steeds beschikbaar. Ook bij andere ernstige aandoeningen is thalidomide een effectief geneesmiddel (onder andere aften en ulcera bij aids) of wordt de effectiviteit ervan onderzocht in klinisch geneesmiddelenonderzoek (bijvoorbeeld auto-immuunaandoeningen, andere complicaties bij aids). Voor het gebruik van thalidomide heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration voorwaarden gesteld. Gebruikers dienen een 'informed consent'-verklaring te ondertekenen en afdoende maatregelen te treffen om niet zwanger te worden. Artsen dienen de patiënten te informeren en het ontstaan van bijwerkingen na te gaan. Apothekers dienen het gebruik te registreren en te controleren.

Renewed interest in thalidomide

Keywords

Erythema nodosum leprosum
Precautions
Teratogens
Thalidomide
United States Food and Drug Administration

Abstract

Thalidomide was withdrawn from the market in the early sixties because of major teratogenic effects such as reduction defects of the limbs. Since, however, it has been found to be an effective drug in erythema nodosum leprosum. In the United States it was decided in September 1997 to admit thalidomide to the market for this indication, and in South America it has been available for this indication all the time. Thalidomide is also efficacious in other major disorders (e.g. aphthae and ulcers in aids) or its efficacy is being investigated in clinical trials (e.g. autoimmune diseases, other complications in aids). The American Food and Drug Administration has imposed conditions for the use of thalidomide. Users have to sign an informed consent and to take adequate contraceptive measures. Physicians should inform the patients and monitor side effects. Pharmacists should record and control the use.

Correspondentie kan gericht worden aan mevr. prof. dr. L.T.W. de Jong-van den Berg, Rijksuniversiteit Groningen, afdeling Sociale Farmacie en Farmaco-epidemiologie, Ant. Deusinglaan 2, 9713 AW Groningen.

Jongetje met aangeboren afwijkingen na gebruik van thalidomide tijdens de zwangerschap door zijn moeder: reductiedefecten van de ledematen, waarbij de distale gedeelten relatief goed zijn ontwikkeld en de tussen-gelegen gedeelten ernstig zijn aangedaan.

Dit artikel wordt gelijktijdig gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (1998; 142).

LITERATUUR

- 1 The Sunday Times Insight Team. Suffer the children. (The story of thalidomide). London: Deutsch, 1979.
- 2 Kelsey FO. Thalidomide update: regulatory aspects. *Teratology* 1988;38:221-6.
- 3 Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988;38:203-15.
- 4 Marwick C. Thalidomide back - under strict control. *JAMA* 1997;276:1135-7.
- 5 Bach A, Bichel J, Hejgaard JJ. Studies on the possible anti-neoplastic effect of thalidomide. *Acta Path Microbiol Scand* 1963;58-59:491-9.
- 6 Olson KB, Hall TC, Horton J, et al. Thalidomide in the treatment of advanced cancer. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1965;6:298-302.
- 7 Grabstald H, Golbey R. Clinical experiences with thalidomide in patients with cancer. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1965;6:298-302.
- 8 Mückter H, Moré E. Thalidomid und Tumor. *Arzneimittelforschung* 1966;16:129-34.
- 9 Chaudhry AP, Schmutz jr JA. Effects of prednisolone and thalidomide on induced submandibular gland tumors in hamsters. *Cancer Res* 1966;26:1884-6.
- 10 Hastings RC. Leprosy. In: Conn JW, editor. *Current therapy*. Philadelphia: Saunders, 1979:32-6.
- 11 Jakeman P, Smith WCS. Thalidomide in leprosy reaction. *Lancet* 1994;343:432-3.
- 12 Castilla EE, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E, et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology* 1996;54:273-7.
- 13 Thompson C. Thalidomide effective for AIDS-related oral ulcers. *Lancet* 1995;346:1289.
- 14 Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trial Group. *N Engl J Med* 1997;336:1487-93.
- 15 Makonkawkeyoon S, Limson-Pobre RNR, Moreira AL, et al. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5974-8.
- 16 Thalidomide in cancer trials. *Scrip* 1996;2120:21.
- 17 Further uses for thalidomide. *Scrip* 1995;2054:22.
- 18 Minor JR, Piscitelli SC. Thalidomide in diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:429-31.
- 19 Bernal JE, Duran MM, Londono F, et al. Cellular immune effects of thalidomide in actinic prurigo [letter]. *Int J Dermatol* 1992;31:599-600.
- 20 Wood PMD, Pricter SJ. The potential use of thalidomide in the therapy of graft-versus-host disease - a review of clinical and laboratory information. *Leukaemia Research* 1990;14:395-9.
- 21 Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1992;326:1055-8.
- 22 Parker PM, Chao N, Nademanee A, et al. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1995;86:3604-9.
- 23 Hasper MF. Thalidomide en chronische cutane lupus erythematosus [abstract]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127:1028-9.
- 24 Gutierrez-Rodriguez O. Thalidomide. A promising new treatment for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:1118-21.
- 25 Sheehan NJ. Thalidomide neurotoxicity and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:1296.
- 26 Die-Smulders CEM de, Sturkenboom MCJM, Veraart J, et al. Severe limb defects and craniofacial anomalies in a fetus conceived during acitretin therapy. *Teratology* 1995;52:215-9.