
Thalidomide bij ernstige, therapieresistente prurigo nodularis

Vraagstelling

Een ziektekostenverzekeraar doet bij het CVZ een vrijwillige adviesaanvraag betreffende de vraag of de behandeling van ernstige, therapieresistente prurigo nodularis met de apotheekbereiding thalidomide kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

Regelgeving

“Een bijzondere vorm van niet geregistreerde geneesmiddelen zijn de apotheekbereidingen. Op deze op recept bereide geneesmiddelen bestaat alleen aanspraak als die bereidingen zijn aan te merken als rationele farmacotherapie. Dit wil zeggen, een behandeling met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit bij wetenschappelijk onderzoek is vastgesteld en die tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering, onderscheidenlijk de verzekerde.

In deze notitie zal worden nagegaan of de toepassing van thalidomide bij de indicatie ernstige, therapieresistente prurigo nodularis voldoende wetenschappelijk is onderbouwd.

Thalidomide

Thalidomide heeft onder andere immunosuppressieve werking, maar ook immunomodulerende werking (onder andere op TNF- α), ontstekingsremmende en angiogeneseremmende werking. Het wordt soms toegepast bij huidafwijkingen bij lupus erythematoses, ‘graft-versus-host’-reacties, cachexie en ulceraties, erythema nodosum bij lepra en multiple myeloom. Thalidomide is op dit moment in Nederland een (nog) niet geregistreerd geneesmiddel.

Prurigo nodularis

Prurigo nodularis (ICD-10 L28.1) is een huidaandoening die wordt gekenmerkt door hevig jeukende bulten op de armen en benen. Deze aandoening treedt meestal op volwassen leeftijd op en is zeer hardnekkig en kan daardoor zeer langdurig blijven bestaan.

De oorzaak van prurigo nodularis is niet bekend. Soms lijkt er een samenhang te zijn met een atopische constitutie, stress (waarbij niet altijd duidelijk is of deze een oorzaak of een gevolg is) en insectensteken.

De behandeling bestaat doorgaans uit uitwendige toepassing van glucocorticosteroiden en/of systemisch gebruik van antihistaminica. De resultaten van deze behandeling zijn vaak teleurstellend. Soms wordt een glucocorticosteroid in de bulten gespoten met redelijk resultaat. Lichttherapie is vaak werkzaam ter onderdrukking van de jeuk. Andere geneesmiddelen die wel worden toegepast met meer of minder goed resultaat zijn azathioprine, ciclosporine en thalidomide; daarnaast worden soms antidepressiva of benzodiazepinen toegepast. Gelet op de beperkte werkzaamheid van alle toegepaste middelen zijn er ook verschillende experimentele vormen van behandeling in onderzoek (plaatselijke toediening van colecalciferol of capsaïcine, roxitromycine, tranilast).

Na geruime tijd blust de aandoening meestal spontaan uit (Lee en Shumack, 2005).

Is de toepassing van thalidomide bij de indicatie prurigo nodularis voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Er is een literatuuronderzoek verricht in Medline, EMBase en Cochrane library met als zoektermen ‘prurigo nodularis’ (Mesh term) en ‘thalidomide’. Gegevens betreffende de toepassing van thalidomide bij prurigo nodularis zijn schaars. Er zijn geen gerandomiseerde, dubbelblind, placebogecontroleerde onderzoeken beschikbaar. Er zijn

wel enkele andere (open, prospectief) onderzoeken gepubliceerd en verder (reeksen van) casussen; deze worden hieronder kort samengevat.

Grosshans en Illy (1984) behandelden 12 patiënten met prurigo nodularis met thalidomide en namen na twee tot drie weken een vermindering van de jeuk waar en na enkele maanden een verdwijning van de huidafwijkingen.

Jöhnke en Zachariae (1993) behandelden 22 patiënten met therapieresistente prurigo nodularis met thalidomide in doseringen van 50 tot 300 mg per dag gedurende gemiddeld 12 maanden (bereik twee weken tot vijf jaar). Twintig patiënten ondervonden snel verlichting van hun jeuk en een aanmerkelijke afname van de grootte en het aantal noduli na één tot twee maanden. De behandeling moest bij 13 patiënten (59%) worden gestaakt in verband met bijwerkingen waarvan vijf bestonden uit neuropathie.

Thalidomide is ook bij de behandeling van prurigo nodularis toegepast in combinatie met fotherapie. **Ferrandiz et al. (1997)** verrichtten een open prospectief onderzoek bij vier patiënten met prurigo nodularis. De behandeling bestond uit thalidomide gevolgd door UVB (TL01) bestraling. Na gemiddeld 12 weken behandeling met thalidomide en 32 kuren UVB werd een goed resultaat verkregen. Er deden zich geen belangrijke bijwerkingen voor.

Maurer et al. (2004) behandelden in een open prospectief onderzoek acht patiënten met een HIV infectie en prurigo nodularis met thalidomide, aanvankelijk 100 mg per dag en na een maand (na randomisatie) 100 mg of 200 mg per dag. Indien zich bijwerkingen voordeden werd de dosering verlaagd of het gebruik van thalidomide gestaakt. Uitkomstmaten waren de ernst van de jeuk en het huidgebied waar zich prurigo nodularis voordeed. De dosering van thalidomide wisselde van 33 tot 200 mg per dag. Alle acht patiënten hadden na gemiddeld 3,4 maanden behandeling een vermindering van de jeuk van meer dan 50%; zeven patiënten hadden na gemiddeld 5 maanden een vermindering van de aangedane huid van meer dan 50%. Drie patiënten kregen een perifere neuropathie. Er bleek geen correlatie aanwezig te zijn tussen de duur van de behandeling, de cumulatieve of de dagelijkse dosering en de neuropathie. Thalidomide blijkt een verbetering van (de symptomen van) prurigo nodularis te geven bij patiënten met een HIV infectie. Bij ongeveer 1/3 van de patiënten treedt perifere neuropathie op.

Lan et al. (2007) berichtten over de toepassing van lage doseringen thalidomide bij patiënten met prurigo nodularis. Zij pasten doseringen van 50 tot 100 mg per dag toe terwijl in andere onderzoeken doseringen van 200 mg werden gebruikt. De lage doseringen waren werkzaam bij zes patiënten met prurigo nodularis e.c.i. zonder dat zich perifere neuropathie ontwikkelde. Zij concluderen dat lage doseringen thalidomide werkzaam en veilig zijn bij de behandeling van therapieresistente prurigo nodularis.

Naafs en Faber (1985) berichtten over een open onderzoek waarin zij 35 patiënten met een reeks verschillende huidaandoeningen met thalidomide behandelden. Bij prurigo nodularis werd goed resultaat verkregen maar de optredende neuropathie beperkte de toepassing van thalidomide.

Van den Broek (1980) behandelde een 57-jarige man met therapieresistente prurigo nodularis met thalidomide en verkreeg aldus een goede verbetering.

Winkelman et al. (1984) stelden bij vier patiënten met therapieresistente prurigo nodularis behandeling in met thalidomide (100-300 mg/dag) en vonden na een maand een vermindering van de klachten en na vier tot zes maanden een verdwijning van de huidafwijkingen. Twee tot drie jaar later waren twee patiënten nog steeds in remissie.

Berger et al. (1995) maken melding van behandeling van een patiënt met prurigo nodularis en overgevoeligheid voor licht die zij behandelden met thalidomide. Er trad een goede verbetering op en er werden geen belangrijke bijwerkingen waargenomen.

Herranz et al. (1998) behandelden één 35-jarige mannelijke patiënt met een HIV infectie en therapieresistente prurigo nodularis met thalidomide in een dosering van 100 mg per dag gedurende zes weken. De jeuk verdween snel en ook de huidafwijkingen toonden

een grote verbetering. Deze behandeling leidde tot reactivering van de tuberculose en moest daarom worden gestaakt.

Alfadley et al. (2003) behandelden één patiënt die al vijf jaar leed aan prurigo nodularis met thalidomide. Deze patiënt was eerder behandeld met plaatselijke en intranodulaire toediening van glucocorticosteroiden en antihistaminica zonder veel resultaat.

Thalidomide werd toegediend in een dosering van aanvankelijk 100 mg tweemaal per dag en later 100 mg 's-ochtends en 200 mg 's-avonds. Na ongeveer 8 maanden waren de jeuk en de meeste huidafwijkingen verdwenen. In verband met het ontstaan van neuropathie moest de dosering worden verlaagd en het gebruik van thalidomide uiteindelijk worden gestaakt. Vier maanden later was de patiënt nog steeds in remissie; de neuropathie was aanmerkelijk verbeterd.

Overige gegevens

In het verleden (**Sheskin, 1965**) is thalidomide toegepast voor de behandeling van prurigo nodularis bij patiënten met lepra. Deze toepassing is echter verlaten.

Conclusie

De gegevens betreffende de toepassing van thalidomide bij de behandeling van therapieresistente prurigo nodularis zijn beperkt. Resultaten van gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met therapieresistente prurigo nodularis zijn niet beschikbaar. Uit de wel beschikbare gegevens blijkt een beperkte werkzaamheid. Er is sprake van bewijs van werkzaamheid van categorie 3 (Offringa et al., 2003).

Een belangrijk nadeel van behandeling van dergelijke patiënten met thalidomide is dat de kans op het ontstaan van perifere neuropathie groot is.

De toepassing van thalidomide bij patiënten met ernstige, therapieresistente prurigo nodularis is voldoende wetenschappelijk onderbouwd en kan dus worden aangemerkt als rationele farmacotherapie.

Literatuur

Alfadley A, Al-Hawsawi K, thestrup-Pedersen K, Al-Aboud K. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2003;42:372-375.

Berger TG, Hoffman C, Thieberg MD. Prurigo nodularis and photosensitivity in AIDS: treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(5 Pt 1):837-838.

Broek H van den. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide. *Arch Dermatol* 1980;116:571-572.

Ferrándiz C, Carrascosa JM, Just M, Bielsa I, Ribera M. Sequential combined therapy with thalidomide and narrow-band (TL01) UVB in the treatment of prurigo nodularis. *Dermatology* 1997;195:359-361.

Grosshans E, Illy G. Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses. *Int J Dermatol* 1984;23:306-313.

Herranz P, Pizarro A, De Lucas R, Arribas JR, García-Tobaruela A, Peña JM, Casado M. Treatment of AIDS-associated prurigo nodularis with thalidomide. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:233-235.

Jøhnke H, Zachariae H. Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Ugeskr Laeger* 1993;155:3028-3030.

Lan CC, Lin CL, Wu CS, Chai CY, Cen WT, Chen GS. Treatment of idiopathic prurigo nodularis in Taiwanese patients with low-dose thalidomide. *J Dermatol* 2007;34:237-242.

Lee MR, Shumack S. Prurigo nodularis: a review. *Australas J Dermatol* 2005;46:211-218.

Maurer T, Poncelet A, Berger T. Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human immunodeficiency virus-infected subjects : efficacy and risk of neuropathy. Arch Dermatol 2004;140:845-849.

Naafs B, Faber WR. Thalidomide therapy. An open trial. Int J Dermatol 1985;24:131-134.

Nasca MR, Micali G, Cheigh NH, West LE, West DP. Dermatologic and nondermatologic uses of thalidomide. Ann Pharmacother 2003;37:1307-1320.

Offringa M, Scholten RJPM, Assendelft WJJ (red). Inleiding in evidence-based medicine, 2^e dr. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2003.

Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol Ther 1965;6:303-306.

Winkelmann RK, Conolly SM, Doyle JA, Padilha-Gonçalves A. Thalidomide treatment of prurigo nodularis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1984;64:412-417.

Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. Br J Dermatol 2005;153:254-273.