

Schildklieraandoening: (peg)interferon alfa/beta

1315

Interferon alfa, peginterferon alfa, interferon beta (bewijs volgt na afhandelingstekst).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	23-03-2005

Opmerkingen:

- Projectgroep: controle van TSH elke 3 maanden gedurende de behandeling en tot 6 maanden daarna.
- Struma: vergroting van de schildklier, ziekte van Graves: auto-immuunziekte gepaard gaande met hyperthyreoïdie.

Risicofactoren	Struma, ziekte van Graves, auto-immuun thyreoïditis (projectgroep).
Incidentie	Interferon alfa: 4-5% hyperthyreoïdie, 6-21% hypothyreoïdie. Interferon beta: 1-10% hyperthyreoïdie, 1-20% hypothyreoïdie.

Actie Balie	Bij eerste uitgifte: vraag aan de patient of de schildklierfunctie regelmatig wordt gecontroleerd. Zo ja: lever het middel af. Anders: overleg met apotheker.
Actie Apotheker	Adviseer de voorschrijver de schildklierfunctie regelmatig te controleren tot 6 maanden na staken van de behandeling. Bij optreden of verergeren hyper- of hypothyreoïdie: adviseer om zo nodig de dosis van de schildkliermedicatie aan te passen. Na staken van de behandeling: adviseer om de schildklierfunctie na 3 en 6 maanden nogmaals te controleren.
Actie Voorschrijver	Idem.
Actie Ziekenhuisapothek	Idem.

(Peg)interferon alfa

Ziekte van Graves: auto-immuunziekte gepaard gaande met hyperthyreoïdie.

Normaalwaarden schildklierhormonen: TSH: 0,5-3,9 mU/l, T4: 64-154 nmol/l, vrijT4: 9-24 pmol/l, T3: 1,1-3,0 nmol/l, vrijT3: 3,5-6,5 pmol/l.

Bron	Bewijs	Effect
J of Int Med 2002;251:400-6.	studie n=254	Bij 11,8% van de patiënten (euthyreoot) behandeld met IFN-alfa (3 miljoen IU/dag) treden schildklierfunctiestoornissen op (hypothyreoïdie 7,9%, hyperthyreoïdie 3,9%). Dosering en virologische respons hadden geen invloed op het optreden van schildklierfunctiestoornis. Vrouwelijk geslacht en Aziatisch ras waren onafhankelijke risicofactoren.
Clin Endocr 2002;56:793-8.	studie n=321	10 (3,1%) patiënten (geen schildklierfunctiestoornissen in (familie)anamnese) behandeld met IFN-alfa (2-3 miljoen IU 3 x per week; 1 patiënt kreeg pegIFN 180 mcg/week) kregen thyreotoxicose. Het effect trad na 4-9 maanden op. 6 hadden Graves-type thyreotoxicose. Bij de anderen was er sprake van bifasische thyreoïditis, thyreotoxicose ging over in hypothyreoïdie.
J Endocrinol Invest 2003; 26:261-4.	casus	Vrouw (51 jaar) met asymptomatische thyreotoxicose kreeg ernstige hypothyreoïdie 5 maanden na aanvang van IFN-alfa (3 miljoen IU 3 x per week). Na staken van IFN-alfa trad de ziekte v. Graves op.
Eur J of Endocrinol 2002;146:743-9.	studie n=72	Hypothyreoïdie trad op bij 15% van de patiënten met een combinatie van ribavirine (1-1,2 g/dag) en IFN-alfa (3-6 miljoen IU 3 x per week), en bij 4% met alleen IFN-alfa. Het risico op hypothyreoïdie is hoger bij de combinatie therapie (OR: 4,3, 95% CI: 1,1-16,2).
Int Med 1998;37:246-52.	studie n=59	19 patiënten met en 40 zonder schildklierafwijkingen kregen IFN-alfa of beta (3-10 miljoen IU 3 x per week) gedurende 4-6 maanden. Bij 26% met bestaande afwijkingen tradt hypothyreoïdie (n=4) of hyperthyreoïdie (n=1) op tijdens de behandeling. 12 maanden na aanvang van de behandeling was dit effect alleen nog bij de patiënt met hyperthyreoïdie aanwezig. Ook bij patiënten zonder afwijkingen (10%) treden schildklierafwijkingen op, bij 3 ontstaat aanvankelijk hypothyreoïdie gevolgd door thyreotoxicose, bij 1 treedt hypothyreoïdie op.
Int Med 1998;37:27-31.	studie n=100	Patiënten werden behandeld met IFN-alfa (6-9 miljoen IU 3 x per week, n=86, 7 met subklinische hypothyreoïdie), controlegroep (n=14). Bij 33,7% van de patiënten werden afwijkende TSH-waarden gemeten (zowel verhoogd als verlaagd) tijdens of na afloop van de behandeling. Behandeling met thyroxine was niet nodig. Schildklierafwijkingen door IFN-alfa zijn van voorbijgaande aard, zelf limiterend en reversibel. Bij optreden van afwijkingen is staken van de behandeling niet nodig.
IB-tekst, Roferon-A (17-10-04).		<u>Bw</u> : hyper- en hypothyreoïdie zijn in zeldzame gevallen waargenomen.
IB-tekst, Pegasys (01-12-05)		<u>Waarschuwing</u> : bij gebruik van alfa-interferonen waaronder pegasys zijn schildklierfunctie afwijkingen of verergering van bestaande schildklieraandoeningen waargenomen. Voor aanvang dient een TSH en T4 bepaling gedaan te worden. <u>Bw</u> : Pegasys behandeling ging gepaard met klinisch significante afwijkingen in laboratoriumwaarden van de schildklier die een klinische interventie vereisten (frequentie: 4,9%).

Opmerking:

- Van peginterferon geen literatuur gevonden (IDIS, Pubmed), echter wel opgenomen wegens de vermelding in het registratiedossier.
- Endocr Pract 2001;7:52-8: Het mechanisme is onduidelijk. Enkele mogelijkheden zijn:
 - IFN-alfa heeft een direct remmend effect op de synthese van schildklierhormoon door een interactie met TSH op het schildkliercelemembraan.
 - IFN-alfa vermindert de inbouw van jodide in tyrosine-residuen binnen het thyreoglobulinemolecuul.
 - IFN-alfa versterkt verschillende immunologische processen. Bij de aanwezigheid van thyroïd-autoantilichamen kunnen lymfocyten gericht tegen de schildklier ontstaan.

Interferon beta

Ziekte van Graves: auto-immuunziekte gepaard gaande met hyperthyreoïdie, TPO-Abs: thyreoïdperoxidase antilichamen, anti-TMA: anti-thyreoïd microsomale antigenen.

Normaalwaarden schildklierhormonen: TSH: 0,5-3,9 mU/l, T4: 64-154 nmol/l, vrijT4: 9-24 pmol/l, T3: 1,1-3,0 nmol/l, vrijT3: 3,5-6,5 pmol/l.

Bron	Bewijs	Effect
Neurology 2000;55:549-552.	studie n=31	9 v.d. 13 patiënten die in het eerste behandelingsjaar met IFN-beta (8 miljoen IU om de dag) schildklierfunctiestoornissen ontwikkelden, hadden in de eerste maanden van de behandeling een voorbijgaande hyper- (n=3) of hypothyreoïdie (n=6), na 12 maanden waren deze patiënten euthyreoot. 2 patiënten bereikten euthyreoidie na 24 maanden. Bij 2 patiënten hield subklinische hypothyreoïdie aan.
J Endocrinol Inv 1998;21:748-752.	studie n=8	Na 9 maanden behandelen met IFN-beta (8 miljoen IU om de dag) ontstond bij 1 patiënt hypothyreoïdie. Bij 3 patiënten werden TPO-Abs waargenomen. Bij de patiënt met bestaande TPO-Abs en de patiënt met bestaande hypothyreoïdie traden geen veranderingen op.
J Endocrinol Inv 2000;23:321-324.	casus	Een patiënt (40 jaar, geen (familie)anamnese schildklierfunctiestoornissen) ontwikkelde de ziekte van Graves na 22 maanden behandeling met IFN-beta (8 miljoen IU om de dag) voor MS. (FT4: 68 pg/ml, TSH< 0,05 mcU/ml). Na staken met IFN en behandeling met thiamazol werd euthyreoidie bereikt.
Acta Neurol Scand 2003;107:154-157.	studie n=700	8 patiënten (1,1%, geen (familie)anamnese schildklierfunctiestoornissen) ontwikkelden schildklierdysfunctie na 6-22 maanden IFN-beta behandeling (6 miljoen IU om de dag of 30 mcg/week of 22 mcg 3 x per week). 5 kregen hyper-, 2 hypothyreoïdie en 1 een vergrote schildklier. 4 patiënten moesten behandeling staken.
J of Neur Sciences 2001;193:17-22.	studie n=152	152 MS-patiënten, 437 gezonde controles. IFN-beta (8 miljoen IU om de dag). Afwijkingen in schildklierfunctie en anti-TMA komen niet vaker voor bij MS patiënten dan bij gezonde personen, hoewel subklinische hypothyreoïdie en anti-TMA vaker lijkt voor te komen bij mannen met MS (5-7%) t.o.v. de controle groep (3%).
IB-tekst, Avonex (07-10-05), Betaferon (02-12-05).		<u>Bw:</u> hyper- en hypothyreoïdie gestoorde schildklierfunctie: 0,01-0,1%.

Literatuur:

- Farmacotherapeutisch Kompas 2005.

Interferon alfa

- Dalgard O et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha. J of Int Med 2002;251:400-6.
- Wong V et al. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. Clin Endocr 2002;56:793-8.
- Braga-Basaria M et al. Interferon-alpha-induced transient severe hypothyroidism in a patient with Graves'disease. J Endocrinol Invest 2003; 26:261-4.
- Carella C et al. The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. Eur J of Endocrinol 2002;146:743-9.
- Amenomori M et al. Incidence and characteristics of thyroid dysfunction following interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Int Med 1998;37:246-52.
- Tsuboi K et al. Interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. Int Med 1998;37:27-31.
- Ward DL et al. Autoimmune thyroid dysfunction induced interferon-alfa treatment for chronic hepatitis C. Endocr Pract 2001;7:52-8.
- IB-tekst, Roferon-A, Pegasys.

Interferon beta

- Monzani F et al. Long-term interferon beta-1b therapy for MS. Neurology 2000;55:549-552.
- Rotondi M et al. Occurrence of thyroid autoimmunity and dysfunction throughout a nine-month follow-up in patients undergoing interferon-beta for MS. J Endocrinol Inv 1998;21:748-752.
- Rotondi M et al. Long-term treatment with interferon-beta therapy for MS and occurrence of Graves'disease. J Endocrinol Invest 2000;23:321-324.
- Kreisler A et al. Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction. Acta Neurol Scand 2003;107:154-157.
- Durelli L et al. Thyroid function and anti-thyroid antibodies in MS patients screened for interferon treatment. J of Neur Sciences 2001;193:17-22.
- IB-tekst Avonex, Betaferon.