

Schildklierfunctiestoornissen: GLP-1-agonisten

2787

GLP-1-agonist: glucagonachtig peptide-1-agonisten

Datum literatuursearch: 13-05-2020

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Hoewel in preklinisch onderzoek met knaagdieren C-celschildkliertumoren zijn waargenomen, is dit niet gezien in humane studies. Er is daarom onvoldoende onderbouwing voor een contra-indicatie.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

De huidige studies in mensen hadden een mediane follow-up van maximaal 5,4 jaar. Dit is mogelijk te kort om tumorvorming te beoordelen. Calcitonine kan worden gebruikt als biomarker voor schildkliercarcinoom. In verschillende onderzoeken is geen stijging van calcitonine waargenomen.

Farmacologisch mechanisme

In preklinische dierstudies werden bij knaagdieren C-celadenoma's en C-celschildkliertumoren waargenomen. Deze resultaten bij knaagdieren worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch, specifiek GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. In primaten is geen C-celhyperplasie waargenomen.

PICO

P(atient)	Patiënten met schildklierfunctiestoornissen
I(ntervention)	GLP-1-agonisten (dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide en semaglutide)
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten zonder schildklierfunctiestoornissen
O(utcome)	Ontregeling van schildklierfunctie of schildklierkanker

PUBMED

Zoekterm: (Thyroid Diseases) AND (dulaglutide OR exenatide OR liraglutide OR lixisenatide OR semaglutide)

Geen studies die voldoen aan PICO.

EMBASE

Zoekterm: 'thyroid disease'/exp AND ('dulaglutide'/exp OR 'exenatide'/exp OR 'liraglutide'/exp OR 'lixisenatide'/exp OR 'semaglutide'/exp) AND 'placebo'/exp AND ('thyroid cancer'/exp OR 'calcitonin'/exp)

Geen studies die voldoen aan PICO.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van GLP-1-agonisten op het ontstaan van schildklierafwijkingen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Elashoff M et al. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011;141:150-156 Retrospectief case-control onderzoek	Resultaten - Deze studie werd uitgevoerd in FDA adverse event reporting system (AERS) database. De onderzochte geneesmiddelen zijn exenatide en sitagliptine (een DPP-4-remmer). De controle-geneesmiddelen waren rosiglitazon, nateglinide, repaglinide en glipizide. De uitkomsten waren pancreatitis, pancreaskanker, schildklierkanker en overige vormen van kanker. De controle-uitkomsten waren rugpijn, urineweginfectie, pijn op de borst, hoesten en syncope. - Schildklierkanker werd vaker gemeld met exenatide dan met de controle-geneesmiddelen (OR 4,73; P = 0,004). Voor sitagliptine werd geen significant verschil gevonden (P = 0,65). Opmerkingen auteurs - Er kon geen onderscheid worden gemaakt in type schildklierkanker. - Er is meer onderzoek nodig naar de associatie tussen GLP-1 therapie en schildklierkanker. Opmerkingen KNMP - Een dergelijke database studie kan een mogelijke associatie aantonen. Er kan echter geen oorzakelijk verband worden vastgesteld. - Daarnaast is er bij dit soort database-onderzoeken sprake van reporting bias en kan er niet worden gecorrigeerd voor potentiële confounders.

OVERIG - Ontkrachtend bewijs, voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Bethel MA et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;7:105-13 Meta-analyse	Resultaten - In deze meta-analyse naar cardiovasculaire uitkomstmaten werd als een van de veiligheidsmaten ook gekeken naar medullair en papillair schildkliercarcinoom. In de meta-analyse zijn de volgende RCT's geïnccludeerd: ELIXA (lixisenatide), EXSCEL (exenatide), LEADER (liraglutide) en SUSTAIN 6 (semaglutide). - Er waren 4 gevallen van medullair schildkliercarcinoom (2 GLP-1-agonist en 2 placebo). Er waren 27 gevallen van papillair schildkliercarcinoom (17 GLP-1-agonist en 10 placebo). De meeste gevallen werden gemeld in de EXSCEL studie (10 exenatide en 4 placebo). Opmerkingen auteurs - Deze meta-analyse bevestigt eerdere zorgen over medullair schildkliercarcinoom ten gevolge van GLP-1-agonisten niet. In de follow-up (mediaan 2,1 tot 3,8 jaar) van de geïnccludeerde studies zal echter geen nieuw carcinoom ontstaan. Opmerkingen KNMP - De gevallen van medullair schildkliercarcinoom zijn ook in de posthoc analyses hieronder beschreven. Deze posthoc analyses zijn separaat geïnccludeerd, aangezien ze ook de monitoring van serum calcitonine beschrijven.
Alves C et al. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and	Resultaten In deze meta-analyse werden 25 studies (RCT's en cohort of case-control studies) opgenomen die het risico op pancreatitis, kanker en schildklierkanker met liraglutide en exenatide onderzochten.

liraglutide: acute pancreatitis and cancer. Diabetes Research and Clinical Practice 2012;98:271-284 Meta-analyse	- In geen van de studies met exenatide werd schildklierkanker gemeld. Er waren 5 studies met liraglutide die 10 gevallen van schildklierkanker vermeldden (9 liraglutide en 1 controle. OR 1,54; 95%BI 0,40-6,02). Opmerkingen auteurs - De auteurs merken op dat er grotere epidemiologische studies naar het risico op kanker met GLP-1-agonisten nodig zijn. Opmerkingen KNMP - De duur van de geïncludeerde studies was veelal korter dan 1 jaar.
Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:121-30 RCT	Resultaten - In deze RCT werden 9.901 patiënten met een hoog cardiovasculair risico geïncludeerd en 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met dulaglutide 1,5 mg 1x per week of placebo. De mediane follow-up was 5,4 jaar. Patiënten met een maligniteit in de afgelopen 5 jaar werden geëxcludeerd. Secundair werd gekeken naar medullair schildkliercarcinoom of C-cel hyperplasie en schildklierkanker. - Er was 1 geval van C-cel hyperplasie in de dulaglutidegroep en geen in de placebogroep ($p = 0,32$). Het aantal gevallen van schildklierkanker verschilde niet significant (7 dulaglutide en 3 placebo; $p = 0,21$).
Bethel MA et al. Changes in serum calcitonin concentrations, incidence of medullary thyroid carcinoma, and impact of routine calcitonin concentration monitoring in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). Diabetes Care 2019;42:1075-1080 Post-hoc analyse van RCT	Resultaten - Er werden 14.752 T2DM-patiënten met een hoog cardiovasculair risico 1:1 gerandomiseerd naar exenatide 2 mg 1x per week of placebo. De follow-up was mediaan 3,2 jaar. Gedurende de behandeling werd de serum calcitoninespiegel gemonitord, als marker voor medullair schildkliercarcinoom of dysfunctie van C-cellen in de schildklier. Patiënten met een (familiaire) voorgeschiedenis van schildkliermaligniteit werden geëxcludeerd. De behandeling werd gestaakt bij een nulmeting serum calcitonine >40 ng/l of een vervolgmeting ≥ 50 ng/l. - Voor 12.831 was er een nulmeting en tenminste 1 vervolgmeting. Na de nulmeting hadden 52 patiënten (30 exenatide en 22 placebo) een serum calcitonine >40 ng/l. Tijdens de follow-up waren er 23 patiënten (15 exenatide en 8 placebo) met een serum calcitonine ≥ 50 ng/l. Er werden 3 gevallen van medullair schildkliercarcinoom gezien (2 exenatide en 1 placebo). Al deze patiënten hadden een hoge nulmeting van serum calcitonine (>400 ng/l) en stopten binnen een maand met de behandeling. - De mediane serum calcitoninespiegel voor exenatide was 1,7 ng/l (Q1 1,7; Q3 4,3) en voor placebo 1,7 ng/l (Q1 1,7; Q3 4,3). De mediane afname was 0,0 ng/l (-0,4 tot 0,0) voor exenatide en 0,0 (-0,5 tot 0,0) voor de placebogroep. Opmerkingen auteurs - Exenatide had geen invloed op het serum calcitonine tijdens de driejarige follow-up. Er blijkt geen verhoogd risico op medullair schildkliercarcinoom uit deze studie. - Er zijn geen richtlijnen die afkapwaarden van serum calcitonine beschrijven. De afkapwaarden zijn in overleg met experts gekozen. - Een follow-up van 3 jaar is mogelijk te kort om het effect op ontstaan van een carcinoom te bepalen.

	Opmerkingen KNMP Er is niet beschreven of er patiënten met schildklierstoornissen in de voorgeschiedenis geïnccludeerd zijn. Het was geen exclusiecriteria in EXSCEL.
Hegedüs L et al. No evidence of increase in calcitonin concentrations or development of C-cell malignancy in response to liraglutide for up to 5 years in the LEADER trial. Diabetes Care 2018;41:620-622 Post-hoc analyse van RCT	Resultaten - Er werden 9.340 T2DM-patiënten met een hoog cardiovasculair risico 1:1 gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg 1x per dag of placebo. De follow-up was 3,5-5 jaar. Patiënten met een (familiaire) voorgeschiedenis van schildkliermaligniteit of met een serum calcitonine >100 ng/l werden geëxcludeerd. De <i>upper limit of normal</i> (ULN) voor serum calcitonine was 5 ng/l voor vrouwen en 8,4 ng/l voor mannen. - Bij de nulmeting was het percentage patiënten boven ULN gelijk in beide groepen, zowel bij vrouwen (liraglutide 3,2%; placebo 2,7%) als bij mannen (liraglutide 21,5%; placebo 22,0%). Ook tijdens follow-up bleef dit gelijk bij zowel de vrouwen (liraglutide 5,4%; placebo 4,5%) als de mannen (liraglutide 24,6%; placebo 23,0%). De gemiddelde calcitoninespiegel was gelijk voor liraglutide versus placebo bij de vrouwen (P = 0,696) en de mannen (P = 0,082). - Er waren geen gevallen van medullair schildklier carcinoom in de liraglutidegroep en 1 geval in de placebogroep. In beide groepen had 0,1% schildkliernodi. Het aantal schildklierafwijkingen was gelijk en laag in beide groepen. Opmerkingen auteurs - Na follow-up was er geen verschil in calcitoninespiegel tussen liraglutide en placebo voor zowel mannen als vrouwen. Ook waren er geen C-celmaligniteiten in de liraglutidegroep. Uit deze analyse blijkt dat liraglutide geen invloed heeft op calcitonine of C-cel functioneren. Opmerkingen KNMP - In deze analyse zijn andere afkapwaarden voor serum calcitonine gekozen dan in de post hoc analyse van EXSCEL. Dit komt doordat er geen uniform protocol is voor monitoring van serum calcitonine.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Vierde (partiële) herziening). September 2018	Hoofdttekst GLP-1-agonisten Er is nog enige onzekerheid over het optreden van bepaalde andere bijwerkingen op de lange termijn (galstenen, retinopathie, schildklier- en pancreascarcinoom). Noten Het is onzeker of GLP-1-receptoragonisten de kans op pancreascarcinoom, schildkliercarcinoom of fractures verhogen. [...] Start geen GLP-1-receptoragonist bij patiënten met pancreatitis of maligniteiten in pancreas of schildklier in de voorgeschiedenis of bij een sterk verhoogd risico op deze aandoeningen.

MDR Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn. April 2018	Start geen GLP-1 receptor agonist bij patiënten met pancreatitis of maligniteiten in pancreas of schildklier in de voorgeschiedenis of een sterk verhoogd risico op deze aandoeningen. [...] In de literatuur is het effect van GLP-1 receptor agonisten als groeifactor op bestaande premaligne laesies in de alvleesklier of in de schildklier beschreven. Het betreft preklinische studies en een niet gecontroleerde post-mortem analyse van pancreasweefsel van 7 patiënten (Butler 2016). De geanalyseerde RCT's en twee andere grote onderzoeken naar GLP-1 receptor agonisten tonen geen aanwijzingen voor een verhoogde incidentie van deze of andere maligniteiten (Marso, 2016a en 2016b). Het is echter van belang te weten dat in deze studies patiënten met een voorgeschiedenis van bijvoorbeeld pancreatitis, c-cel hyperplasie of medullair schildkliercarcinoom, nierinsufficiëntie en leverproblematiek werden uitgesloten van deelname.
---	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Victoza 07-11-2019	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen Schildklieraandoening Schildklierbijwerkingen, zoals struma, werden gemeld in klinische studies en in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklieraandoeningen. Liraglutide moet daarom met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten. Rubriek 5.3 Gegevens uit preklinisch onderzoek Bij 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen werden niet-lethale C-celtumoren in de schildklier waargenomen. Bij ratten werd geen NOAEL (no observed adverse effect level) waargenomen. Deze tumoren werden niet waargenomen bij apen die 20 maanden werden behandeld. Deze resultaten bij knaagdieren worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch, specifiek GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. De relevantie voor de mens is waarschijnlijk klein maar kan niet volledig uitgesloten worden. Er zijn geen andere behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen.
SPC Byetta 05-03-2020 SPC Bydureon 28-05-2020	Rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek Bij vrouwtjesratten die 2 jaar exenatide kregen, werd een verhoogde incidentie van goedaardige C-celadenoma's in de schildklier waargenomen bij de hoogste dosis, 250 mcg/kg/dag, een dosis die een plasmablootstelling aan exenatide opleverde die 130 maal de klinische blootstelling bij de mens is. Deze incidentie was niet statistisch significant bij aanpassing voor overleving. Er was geen tumorigene respons bij mannetjesratten of bij muizen van beide geslachten.
SPC Lyxumia 11-03-2020	Rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek In 2 jaar durende subcutane carcinogeniciteitsonderzoeken werden niet-lethale C-celschildkliertumoren waargenomen bij ratten en muizen; er wordt verondersteld dat deze worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. Bij ratten werden C-celhyperplasie en adenomen waargenomen bij alle doses, en een dosis waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen (no observed adverse event level, NOAEL) kon niet worden gedefinieerd. Bij muizen traden deze effecten op bij blootstellingsniveaus die meer dan 9,3 keer hoger waren dan de blootstelling bij de mens bij de therapeutische dosis. Bij muizen werden geen C-celcarcinomen waargenomen en bij ratten kwamen C-celcarcinomen voor bij een blootstellingsniveau dat ongeveer 900 keer hoger was dan de blootstelling bij de mens bij de therapeutische dosis.

SPC Trulicity 18-11-2019	Rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek In een carcinogeniteitsonderzoek van 6 maanden bij transgene muizen was er geen tumorigene respons. In een 2-jarig carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten veroorzaakte dulaglutide bij ≥ 7 maal de klinische blootstelling bij mensen na dulaglutide 1,5 mg per week, statistisch significante, dosisgerelateerde verhogingen in de incidentie van C-celtumoren (adenomen en carcinomen gecombineerd) in de schildklier. De klinische relevantie van deze bevindingen is momenteel onbekend.
SPC Ozempic 07-04-2020	Rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek Niet-letale C-celtumoren in de schildklier van knaagdieren zijn een klasse-effect van GLP-1-receptoragonisten. In 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoeken bij ratten en muizen veroorzaakte klinisch relevante blootstelling aan semaglutide C-celtumoren in de schildklier. Er zijn geen andere behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen. De C-celtumoren bij knaagdieren worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch, specifiek GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. De relevantie voor de mens wordt klein geacht, maar kan niet volledig uitgesloten worden.

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	-
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	26-10-2020