

Schildklierfunctiestoornis: alemtuzumab

4866

MS = multiple sclerose, BI = betrouwbaarheidsinterval

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Cohen JA et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380:1819-28.	studie n=376	In een gerandomiseerde fase-III-studie werden 376 patiënten met relapsing-remitting MS behandeld met alemtuzumab. Deze patiënten kregen 12 mg alemtuzumab per dag gedurende 5 dagen bij start van de studie en gedurende 3 dagen 12 maanden daarna. Alemtuzumab werd intraveneus toegediend. Schildklieraandoening kwam voor bij 18% van de patiënten, 2 jaar na start van het onderzoek. De meeste schildklier-geassocieerde bijwerkingen waren mild of matig-ernstig van aard. Zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie werd gezien. Patiënten met andere auto-immuunziekten dan MS werden uitgesloten van de studie.
ref. 2 Coles AJ et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380:1829-39.	studie n=596	In een gerandomiseerde fase-III-studie werden 435 patiënten met relapsing remitting MS behandeld met alemtuzumab 12 mg per dag en 161 met alemtuzumab 24 mg per dag. Deze patiënten kregen intraveneus alemtuzumab gedurende 5 dagen bij start van de studie en gedurende 3 dagen 12 maanden daarna. Schildklieraandoening kwam in de alemtuzumab-12-mg-groep voor bij 16% van de patiënten en bij 19% in de 24-mg-groep, 2 jaar na start van het onderzoek.. Zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie werd gezien. Patiënten met andere auto-immuunziekten dan MS werden uitgesloten van de studie.
ref. 3 Coles AJ et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology 2012;78:1069-78.	studie n=222	Deze studie is een follow-up van CAMMS223 Trial investigators, 2008. Van de 222 patiënten die oorspronkelijk behandeld werden met alemtuzumab deden 151 mee aan het vervolg van de studie (follow-up tot 72 maanden na de eerste blootstelling aan alemtuzumab). In de veiligheidsanalyse werden alle patiënten meegenomen, ook degenen die niet deelnamen aan het vervolg van de studie. 108 patiënten die werden geïnccludeerd in de veiligheidsanalyse gebruikten 12 mg alemtuzumab per dag en 108 gebruikten 24 mg alemtuzumab per dag. Tijdens de verlengingsfase gebruikten de meeste patiënten geen alemtuzumab meer. Schildklieraandoening kwam voor bij 33,3% van de patiënten in de alemtuzumab-12-mg-groep en bij 25,9% in de alemtuzumab-24-mg-groep. Het aantal gevallen per 100 persoonsjaren was respectievelijk 9,2 (95% BI 6,7-12,3) en 7,7 (95% BI 5,5-10,5). De periode van ontstaan van de schildklieraandoening varieerde van 6 tot 61 maanden na de eerste blootstelling aan alemtuzumab.
ref. 4 Crossburn M et al. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. Neurology 2011;77:573-9.	studie n=248	248 patiënten met multipale sclerose werden behandeld met alemtuzumab. De initiële dosis varieerde van 12-30 mg per dag intraveneus toegediend, gedurende 5 opeenvolgende dagen. Na 12 maanden kregen de patiënten weer alemtuzumab gedurende 3 dagen. Indien nodig werden vervolgdoses gegeven, steeds met een interval van tenminste 12 maanden. Bij 41 (16,5%) patiënten in deze cohortstudie werd een schildklieraandoening gezien. De ziekte van Graves werd 31 keer gezien, hypothyreoïdie 6 keer en thyreoïditis 5 keer. In 50% van de gevallen trad een secundaire auto-immuunziekte op binnen 18 maanden na de eerste blootstelling en in 75% van de gevallen binnen 3 jaar. Er werden geen nieuwe gevallen gezien 60 maanden na initiële behandeling. Cumulatieve dosis, doseerinterval en -frequentie hadden geen invloed op het optreden van secundaire auto-immuunziekten. De gemiddelde duur van de follow-up was 41,18 ($\pm$ 24,51) maanden.

ref. 5 CAMMS223 Trial investigators, Coles AJ et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med 2008;359:1786-801.	studie n=222	In een gerandomiseerde geblindeerde fase-II-studie werden 222 patiënten met vroege relapse-remitting MS behandeld met alemtuzumab. Deze patiënten kregen 12 of 24 mg alemtuzumab per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen bij start van de studie en gedurende 3 dagen 12 en 24 maanden daarna. 108 patiënten die werden geïnccludeerd in de veiligheidsanalyse gebruikten 12 mg alemtuzumab per dag en 108 gebruikten 24 mg alemtuzumab per dag. Schildklieraandoeningen kwamen voor bij 25,9% van de patiënten in de alemtuzumab-12 mg-groep en bij 19,4% in de alemtuzumab-24 mg-groep.. Zowel hyper- als hypothyreoïdie werd gezien. Schildklieraandoeningen werden gezien tot 30 maanden na de laatste dosis alemtuzumab.
ref. 6 Hirst CL et al. Campath 1-H treatment in patients with aggressive relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol 2008;255:231-8.	studie n=39	39 patiënten met agressieve relapse-remitting MS werden behandeld met alemtuzumab. 2 patiënten kregen 30 mg, 11 patiënten kregen 24 mg, 12 patiënten kregen 20 mg en 13 patiënten kregen 12 mg per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen. 16 patiënten werden na 12-18 maanden herbehandeld met een dosis van 60 of 36 mg verdeeld over 3 dagen. 1 patiënt ontwikkelde hyperthyreoïdie 13 maanden na de eerste dosis, en 1 patiënt ontwikkelde hypothyreoïdie 14 maanden na behandeling. Bij een patiënt met subklinische hyperthyreoïdie voor het begin van de behandeling trad geen verandering op na 22 maanden follow-up.
ref. 7 Walsh M et al. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). Ann Rheum Dis 2008;67:1322-7.	studie n=71	71 patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis werden behandeld met alemtuzumab. De patiënten kregen op 5 opeenvolgende dagen 4,10, 40, 40 en 40 mg intraveneus alemtuzumab toegediend. Herbehandeling was toegestaan. De gemiddelde vervolgduur was 5 jaar. 8 patiënten (11%) ontwikkelden de ziekte van Graves na een mediane duur van 3,5 (range 0-9) jaar na behandeling.
ref. 8 Lockwood CM et al. Remission induction in Behçet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD 52 antibody CAMPATH 1-H. Rheumatology 2003;42:1539-44.	studie n=18	18 patiënten met de ziekte van Behçet werden behandeld met alemtuzumab. De patiënten kregen op 5 opeenvolgende dagen 4,10, 40, 40 en 40 mg intraveneus alemtuzumab toegediend. 2 patiënten ontwikkelden hypothyreoïdie.
ref. 9 Coles AJ et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. Lancet 1999;354:1691-5.	studie n=27	27 patiënten met secundaire progressieve MS werden behandeld met 20 mg intraveneus alemtuzumab gedurende 5 opeenvolgende dagen. 9 patiënten ontwikkelden de ziekte van Graves 6-31 maanden na behandeling. 2 patiënten ontwikkelden thyreoïditis 6-12 maanden voor het optreden van de ziekte van Graves.

ref. 10 SPC Lemtrada (alemtuzumab) 25-09-2013.	<u>Waarschuwing:</u> Behandeling kan leiden tot de vorming van autoantilichamen en het risico op de ontwikkeling van autoimmuunziekten vergroten, waaronder schildklieraandoeningen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bestaande auto-immuunziekten anders dan MS, hoewel beschikbare gegevens erop wijzen dat er geen verergering van bestaande auto-immuunziekten plaatsvindt na behandeling met LEMTRADA. In klinische onderzoeken naar MS zijn in de 48 maanden na de eerste blootstelling aan LEMTRADA autoimmune schildklieraandoeningen waargenomen bij ongeveer 36% van de patiënten die werden behandeld met LEMTRADA 12 mg. De incidentie van schildklierstoornissen was hoger bij patiënten met een medische geschiedenis van schildklieraandoeningen in zowel de behandelingsgroep met LEMTRADA als die met bèta-interferon 1a (IFNB-1a). Bij patiënten met een bestaande schildklieraandoening moet LEMTRADA worden toegediend als het mogelijke voordeel de mogelijke risico's rechtvaardigt. De waargenomen autoimmune schildklieraandoeningen waren hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie. De meeste gevallen waren licht tot matig in ernst. Voorafgaand aan het verkrijgen van de vergunning deden zich bij < 1% van de patiënten ernstige bijwerkingen voor, en kwamen alleen de ziekte van Basedow (ook wel ziekte van Graves genoemd), hyperthyreoïdie en hypothyreoïdie bij meer dan 1 patiënt voor. De meeste schildklierstoornissen werden behandeld met conventionele medische therapie, hoewel bij enkele patiënten een chirurgische ingreep nodig was. In klinische onderzoeken werd herbehandeling met LEMTRADA toegestaan voor patiënten die schildklierstoornissen ontwikkelden. Hoewel ervaringen beperkt zijn, trad er over het algemeen geen verergering op van de ernst van schildklieraandoeningen bij patiënten die werden herbehandeld. Aanvullende behandeling met LEMTRADA dient op individuele basis te worden overwogen waarbij rekening dient te worden gehouden met de klinische toestand van de respectieve patiënt. Vóór aanvang van de behandeling en vervolgens om de 3 maanden tot 48 maanden na de laatste infusie, moeten schildklierfunctietesten worden uitgevoerd, zoals de bepaling van de spiegels van het thyroïdstimulerend hormoon (TSH). Na deze periode dienen testen te worden uitgevoerd op basis van klinische resultaten die wijzen op schildklierdisfunctie. <u>Bw:</u> Vaak: Ziekte van Basedow, hyperthyreoïdie, autoimmune thyreoïditis, hypothyreoïdie, struma, schildklierautoantistoffen positief.
---	--

Opmerkingen:

-

Datum literatuursearch: 12-03-2014

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	04-11-2014