

CI Schilddklierfunctiestoornissen - Checkpointinhibitors 7109

LT4 = levothyroxine

SFS = schilddklierfunctiestoornis

Datum literatuursearch: 29 augustus 2019

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Het is evident dat bij gebruik van checkpointinhibitors schilddklierfunctiestoornissen kunnen optreden. Vaak wordt eerst kortdurend thyreotoxicose of hyperthyreoïdie gezien voorafgaand aan het ontstaan van hypothyreoïdie. Ook geïsoleerde en blijvende hyper- of hypothyreoïdie zijn gezien.

Er is weinig bekend over patiënten met bestaande schilddklierfunctiestoornissen. In een aantal cases in deze patiëntengroep is echter wel ontregeling beschreven. Echter, omdat de checkpoint-inhibitors onder geprotocolleerde zorg vallen en de schilddklierfunctie standaard gecontroleerd dient te worden bij het gebruik van deze middelen, is een signaal niet nodig.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Motivatie in- en exclusie literatuur

Literatuur die voldoet aan PICO: geïnccludeerd. Dit zijn alleen cases.

Literatuur die niet voldoet aan PICO omdat de patiënten geen schilddklierfunctiestoornissen hadden:

- Systematische review aangaande incidentie SFS
- Overige prospectieve studies

Mechanisme

Onbekend, maar zeker te wijten aan de immunomodulerende effecten. Onder andere worden genoemd:

- autoreactieve T-cel gemedieerde aantasting van de schilddklier. Mogelijk kunnen autoantilichamen hier een rol in spelen, hoewel deze niet aanwezig zijn in alle patiënten. [de Filette 2016]
- Antilichamen tegen TSH en prolactine, depositie complement. [Delivannis]

PICO

P(atient)	Patiënten met hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie
I(ntervention)	Checkpointremmer
C(omparison / Control)	Placebo/geen behandeling met checkpointremmer
O(utcome)	Ontregeling schilddklierfunctie

PUBMED

Zoekterm: ("Thyroid Diseases"[Mesh]) AND (((((((("Nivolumab"[Mesh]) OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR "avelumab" [Supplementary Concept]) OR "atezolizumab" [Supplementary Concept]) OR "cemiplimab" [Supplementary Concept]) OR "durvalumab" [Supplementary Concept]) OR "Ipilimumab"[Mesh])

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, Fujii T, Taura D, Masakazu H, et al. Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: a case resies study. <i>Thyroid</i> 2017; 27: 894-901.	Score = 1 5 cases beschreven van SFS bij patiënten die nivolumab gebruikten, waarvan 3 zonder SFS in de voorgeschiedenis, 1 patiënt met SFS en 1 patiënt waarbij vlak voor start nivolumab hypothyreoïdie werd geconstateerd. Alleen de laatste 2 patiënten worden beschreven.	Resultaten <i>Case 1 (=case 4 in het artikel):</i> - Vrouw, 66 jaar, 25 µg/dag LT4 voor Hashimoto's. - Voor nivolumab therapie: serum fT3 = 2.25 pg/mL, fT4 = 1200 ng/dL, TSH = 2820 µIU/mL. - Na start nivolumab (2 mg/kg elke 3 weken) ontwikkelde pt asymptomatische thyreotoxicose, met piek 2 weken na start; fT3 = 9 pg/mL, fT4 = 4470 ng/dL, TSH = 0.013 µIU/mL. - LT4 onmiddellijk gestopt. - Na 4 weken normalisatie fT3 en fT4 en TSH steeg weer. - LT4 na 6 weken weer gestart, met dosisverhoging naar 50-75 µg/dag. <i>Case 2 (=case 5 in het artikel):</i> - Man, 63 jaar, - Hypothyreoïdie waarschijnlijk door bestraling 1 jaar geleden - Nivolumab (3 mg/kg elke 2 weken) en instelling op LT4 gebeurde tegelijkertijd - Levothyroxine langzaam verhoogd naar 100 µg/dag. - Asymptomatische thyreotoxicose, met piek 16 weken na start, waardoor dosisverlaging LT4 naar 50 µg/dag. - Normalisatie fT3 en fT4 2 weken later; LT4 weer verhoogd naar 75 µg/dag. Opmerkingen auteurs - Thyreotoxische fase was voorbijgaand in alle patiënten Opmerkingen KNMP / SHB - Bij case 2 is het onduidelijk of de patiënt nog ingesteld werd.

Yonezaki K, Kobayashi T, Imachi H, Yoshimoto T, Kikuchi F, Fukunaga K, et al. Combination therapy of ipilimumab and nivolumab induced thyroid storm in a patient with hashimoto's disease and diabetes mellitus: a case report. <i>Journal of Medical Case Reports</i> 2018; 12: 171.	Score = 1	Resultaten • Man, 85 jaar, bekend met (behandelde) Hashimoto's en diabetes. • Ipilimumab/nivolumab (dosering onbekend) therapie voor melanoom. • Twee weken na starten ipilimumab/nivolumab werd pt opgenomen met vermoeidheid, misselijkheid, zweten, wat ontwikkelde tot thyreotoxicose. Verder koorts, tachycardie, agitatie, angst/rusteloos, glasgow coma schaal 14/15, bloeddruk 70/50 mmHg. • TSH niet detecteerbaar, FT3 = 31.7 pg/mL, FT4 = 3.43 ng/dL. • Diagnose thyreotoxische storm waarvoor behandeling geïnitieerd werd. • Na dag 25 hypothyreoïdie, LT4 herstart. Opmerkingen auteurs • Patiënt had jaar amiodaron gebruikt voordat behandeling checkpoint remmer gestart werd, wat kan hebben bijgedragen aan de thyreotoxicose.
Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. <i>J Clin Endocrinol Metabol</i> 2017; 102: 2770-70.	Score = 1 Deze studie is een retrospectieve review met patiënten die pembrolizumab (2 mg/kg elke 3 weken) gebruikt hebben, slechts enkelen hiervan hadden SFS vóór behandeling pembrolizumab, alleen deze patiënten worden beschreven.	Resultaten • Drie patiënten hadden al hypothyreoïdie voor pembrolizumabtherapie: 1 ipilimumab geïnduceerd (4 doses a 4 mg/kg elke 4 weken), 1 interferon geïnduceerd en 1 primaire hypothyreoïdie. • Bij deze drie patiënten moest de levothyroxine dosering verdubbeld worden. Opmerkingen auteurs • De checkpoint inhibitors kunnen door hun werkingsmechanisme juist ook auto-immuniteit veroorzaken. • Patiënten die reeds behandeld worden met LT4 moeten goed gemonitord worden.

Guaraldi F, Selva RL, Sama MT D'Angelo V, Gori D, Fava P, et al. <i>J Endocrinol Invest</i> 2018; 41: 549-556.	Score = 1 Prospectieve studie onder 52 patiënten die ipilimumab (3 mg/kg, elke 3 weken) kregen bij progressie aandoening na wash-out nivolumab (3 mg/kg elke 2 weken) of pembrolizumab (2 mg/kg elke 3 weken). Alleen 2 patiënten met pre-existente SFS (hypothyreoïdie), deze wordt hier beschreven, de rest van de studie wordt onder OVERIG beschreven.	Resultaten • 1 vrouw had een hogere dosering LT4 nodig na ipilimumab. • 1 vrouw met hypothyreoïdie had verhoging LT4 dosering nodig door verergering hypothyreoïdie (TSH 22mcUI/mL) na gebruik van nivolumab. Opmerkingen KNMP / SHB • In het artikel lijken meer patiënten te zijn met SFS al dan niet veroorzaakt door de CTLA4-therapie (ipilimumab). (tabel 3). Het is onduidelijk wat het beloop bij deze patiënten is geweest. • Een deel van de patiënten heeft/had ook vemurafenib of dabrafenib/trametinib, die ook SFS kunnen veroorzaken
---	---	---

EMBASE

Zoekterm: ('durvalumab'/mj/exp OR 'durvalumab' OR 'ipilimumab'/mj/exp OR 'ipilimumab' OR 'nivolumab'/mj/exp OR 'nivolumab' OR 'atezolizumab'/mj/exp OR 'atezolizumab' OR 'pembrolizumab'/mj/exp OR 'pembrolizumab' OR 'avelumab'/mj/exp OR 'avelumab' OR 'cemiplimab'/mj/exp OR 'cemiplimab' OR 'checkpoint kinase inhibitor'/exp OR 'checkpoint kinase inhibitor') AND ('placebo'/exp OR 'placebo') AND ('disease, thyroid'/exp OR 'disease, thyroid' OR 'thyroid abnormalities'/exp OR 'thyroid abnormalities' OR 'thyroid abnormality'/exp OR 'thyroid abnormality' OR 'thyroid anomalies'/exp OR 'thyroid anomalies' OR 'thyroid anomaly'/exp OR 'thyroid anomaly' OR 'thyroid disease'/exp OR 'thyroid disease' OR 'thyroid diseases'/exp OR 'thyroid diseases' OR 'thyroid disorder'/exp OR 'thyroid disorder' OR 'thyroid disorders'/exp OR 'thyroid disorders' OR 'thyroid dysfunction'/exp OR 'thyroid dysfunction' OR 'thyroid dysfunctions'/exp OR 'thyroid dysfunctions' OR 'thyroid gland disease'/exp OR 'thyroid gland disease' OR 'thyroid gland dysfunction'/exp OR 'thyroid gland dysfunction') AND [article]/lim AND [humans]/lim

Geen aanvullende studies.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Osorio JC, Chaft, JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2017; 28: 583-9.	Resultaten • Prospectieve studie naar pembrolizumab gerelateerde SFS én systematische review/meta-analyse naar frequenties SFS bij checkpoint remmers <i>Prospectieve studie:</i> • Patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (n=51) werden geïnccludeerd, waarvan 3 met hypothyreoïdie in de voorgeschiedenis. • Patiënten hadden ten minste 1 dosis pembrolizumab gehad. Doseringen 2 mg/kg elke 3 weken, 10 mg/kg elke 3 weken, 10 mg/kg elke 2 weken. • Twee patiënten met preëxistente hypothyreoïdie hadden geen dosisaanpassing van LT4 nodig, één patiënt had een verhoging van LT4 nodig. • 10 van de overige 48 patiënten had uiteindelijk LT4 nodig. <i>Systematische review/meta-analyse:</i> • 18 trials geanalyseerd waarbij alleen PD1-remmers gebruikt waren, waarbij 6,5-7,5% hypothyreoïdie kreeg en 2,2-2,9% hyperthyreoïdie • 15 trials geanalyseerd waarbij alleen CTLA4-remmers gebruikt waren, waarbij 3,6% hypothyreoïdie kreeg en 0,6% hyperthyreoïdie • 4 trials geanalyseerd waarbij PD1-remmer+CTLA4-remmer gebruikt waren, waarbij 10,1-14,6% hypothyreoïdie kreeg en 8,0% hyperthyreoïdie. Opmerkingen auteurs • Veel patiënten ontwikkelen eerst kortdurend hyperthyreoïdie en gaan dan over naar hypothyreoïdie. • Geen controlegroep Opmerkingen KNMP / SHB • Geen informatie over welke trials geïnccludeerd zijn in de systematische review/meta-analyse.

Kiyohara Y, Uhara H, Ito Y, Matsumoto N, Tsuchida T, Yamazaki N. Safety and efficacy of nivolumab in Japanese patients with malignant melanoma: an interim analysis of a postmarketing surveillance. <i>Journal of Dermatology</i> 2018; 45: 408-15.	Resultaten • Prospectieve postmarketing studie onder ca. 100 Japanse medische instellingen. • Interim-analyse na 12 maanden behandeling op veiligheid en effectiviteit. • Alle patiënten ontvingen 2 mg/kg nivolumab elke 3 weken. • Van de 680 patiënten had 11% hypothyreoïdie en 4% hyperthyreoïdie. • Piek schildklierfunctiestoornis binnen 8 weken na start. Opmerkingen auteurs • Geen controlegroep • Japanse populatie mogelijk niet representatief voor Nederland. Opmerkingen KNMP / SHB • Onduidelijk in hoeverre hier al bestaande SFS patiënten bij zaten.
De Filette F, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neuns B, et al. Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab. <i>J Clin Endocrinol Metabol</i> 2016; 101: 4431-39.	Resultaten • Prospectieve studie naar pembrolizumab gerelateerde SFS. • 99 patiënten met stadium 3/4 melanoom, kregen pembrolizumab 2mg/kg elke 3 weken. • Follow-up kort; 6, 9 of 12 weken voor resp. 21, 25 en 33 patiënten. • Er waren in 17 patiënten SFS, waarvan 3 geïsoleerde thyreotoxicose en 15 (al dien niet subklinische) hypothyreoïdie. 9 van de patiënten die hypothyreoïdie ontwikkelden hadden eerst thyreotoxicose. Opmerkingen auteurs • Mechanisme: destructieve thyreoïditis door immuunstimulerende mechanisme van checkpointremmers. • Geen controlegroep
Guaraldi F, Selva RL, Sama MT D'Angelo V, Gori D, Fava P, et al. <i>J Endocrinol Invest</i> 2018; 41: 549-556.	Resultaten • Prospectieve studie naar SFS onder patiënten die checkpoint remmers gebruikten. • 52 patiënten kregen ipilimumab (3 mg/kg, elke 3 weken), bij progressie aandoening na wash-out nivolumab (3 mg/kg elke 2 weken) of pembrolizumab (2 mg/kg elke 3 weken). • Gemiddelde follow-up was 36±28 maanden • Ipilimumab: 1 nieuwe patiënt met hypothyreoïdie, 2 thyreotoxicose. • 4 patiënten die pembrolizumab gebruikten en 2 patiënten die nivolumab gebruikten ontwikkelden hypothyreoïdie. 2 patiënten ontwikkelden daaraan voorafgaand thyreotoxicose. • Er zijn ook frequent andere schildklierafwijkingen gevonden. Opmerkingen auteurs • - Opmerkingen KNMP / SHB • Een deel van de patiënten heeft/had ook vemurafenib of dabrafenib/trametinib, die ook SFS kunnen veroorzaken

Scott ES, Long GV, Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. <i>European Journal of Endocrinology</i> 2018; 178: 173-80.	Resultaten • Prospectieve studie naar endocrinopathieën onder 177 patiënten met gemetastaseerd melanoom. • Behandeling: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, of combinaties 3 mg/kg ipilimumab + 1 mg/kg nivolumab of 1 mg/kg ipilimumab + 2 mg/kg pembrolizumab. • Exclusie: sequentiële checkpointremmer therapie, andere therapie die endocrinopathieën kunnen geven. • SFS kwamen voor bij ipilimumab (13%), pembrolizumab of nivolumab (9%), combinatietherapie (22%) • Grote spreiding in het ontstaan van SFS; combinatietherapie mediaan 30±113 dagen, pembrolizumab of nivolumab 65±190 dagen, ipilimumab 123±122 dagen. • 21 patiënten waren (al dan niet subklinisch) hyperthyroïd, waarvan 9 hypothyroïd werden en 1 hyperthyroïd (hoewel follow-up van deze patiënt slechts 12 dagen). • Hyperthyroïde patiënten werden na 37±50 dagen hypothyroïd.
---	---

OVERIG - Ontkrachtend bewijs

-

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen 2012. Nederlandse Internisten Vereniging	Geen relevante informatie

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Bavencio (avelumab) 25-06-2019 SPC Tecentriq (atezolizumab) 17-06-2019 SPC Libtayo (cemiplimab) 05-07-2019 SPC Imfinzi (durvalumab) 22-08-2019 SPC Opdivo (nivolumab) 01-08-2019 SPC Keytruda (pembrolizumab) 28-08-2019 SPC Yervoy (ipilimumab) 05-03-2019 Deze SPC's geven vergelijkbare informatie.	4.4 Schildklierstoornissen kunnen zich op elk moment tijdens de behandeling voordoen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op veranderingen in de schildklierfunctie (bij aanvang van de behandeling, regelmatig tijdens de behandeling en indien aangewezen op basis van klinische evaluatie) alsook op klinische klachten en verschijnselen van schildklierstoornissen. Zo nodig moet hypothyreoïdie worden behandeld met substitutietherapie en hyperthyreoïdie met een antischilddkliergeneesmiddel.

**RISICOFACTOREN**

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

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	14 november 2019