

CI Myasthenie – interferonen

7718

IFN: interferon
MS: multiple sclerose
MG: myasthenia gravis
AChR-Ab: acetylcholine receptor antibody
NMO: neuromyelitis optica
Th-cel: T-helpercel

Datum literatuursearch: 15/11/2022

CONCLUSIE

In een prospectieve studie bij 7 patiënten met MG werd geen verergering van de symptomen gevonden na behandeling met IFN-alfa voor 6 maanden. Één case-report van een patiënt met een positieve biomarker voor MG had geen verergering van MG bij het gebruik van IFN-beta-1b voor 6 maanden. Ontstaan van MG op een later moment kan hiermee echter niet uitgesloten worden. Twee case-reports meldden 3 maanden na start van de behandeling met IFN-alfa een verergering van reeds bestaand MG.

Ook zijn er meerdere case-reports die het ontstaan van MG beschrijven na behandeling met IFN-beta en (peg)IFN-alfa.

Alleen bij IFN-alfa is verergering van bestaand MG gemeld in de twee case-reports. Op basis van deze case-reports en de bestaande richtlijnen zal (ro)(peg)interferon alfa 2a/2b bewaakt worden bij myasthenie.

Er is geen bewijs gevonden voor het ontstaan of verergeren van MG door interferon-gamma. Voor IFN-beta is er onvoldoende bewijs dat het bestaand myasthenie kan verergeren. Interferon-beta en -gamma worden daarom niet bewaakt.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

IFN-alfa wordt gebruikt bij chronische virale infecties, zoals hepatitis C. IFN-beta wordt gebruikt bij MS, omdat het IFN-gamma remt. Het precieze mechanisme hoe interferonen myasthenie kunnen veroorzaken of verergeren, is onbekend. [2]

IFN-alfa kan mogelijk MG veroorzaken door de productie van auto-antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR-Ab) te induceren. Dit gebeurt via de immunomodulatorische werking. De antilichamen werken tegen nucleaire en thyroïde-antigenen, en tegen insuline. [Saleem, 1]
Het mechanisme van IFN-beta lijkt meer complex. MS is een auto-immuunziekte. Door shifting van het immuunsysteem van Th1 naar Th2, zou MG kunnen ontstaan/verergeren. [2] Een andere studie beweert dat IFN-beta overexpressie van AChR-Ab door de thymus kan triggeren, wat leidt tot MG. [3]

Van een aantal case-reports is geen abstract, en geen volledige tekst beschikbaar. Deze case-reports zijn niet meegenomen in het rapport.

Bovendien beschrijft de review van Sheikh et al. (2019) dat verergering/ontstaan van MG zelden gemeld is. Het gebruik van interferonen is daarom niet gecontra-indiceerd. [4]

[1] Bello-Rivero I, Cervantes M, Torres Y, Ferrero J, Rodríguez E, Pérez J, García I, Díaz G, López-Saura P. Characterization of the immunoreactivity of anti-interferon alpha antibodies in myasthenia gravis patients. Epitope mapping. J Autoimmun. 2004 Aug;23(1):63-73.

[2] Supakornnumporn S, Katirji B. Autoimmune Neuromuscular Diseases Induced by Immunomodulating Drugs. J Clin Neuromuscul Dis. 2018 Sep;20(1):28-34.

[3] Cufi P, Dragin N, Ruhlmann N, Weiss JM, Fadel E, Serraf A, Berrih-Aknin S, Le Panse R. Central role of interferon-beta in thymic events leading to myasthenia gravis. J Autoimmun. 2014 Aug;52:44-52.

[4] Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezania K. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. J Clin Med. 2021 Apr 6;10(7):1537.

PICO

P(atient)	Patiënt met myasthenie
I(ntervention)	Interferonen (interferon alfa 2a/2b. Interferon beta 1a/1b, peginterferon alfa, ropeginterferon alfa 2a, interferon gamma 1b, peginterferon beta 1a)
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Invloed op aandoening

Zoektermen:

PUBMED: (myasthenia OR (myasthenia gravis)) AND ((interferon alpha 2a) OR (interferon alpha 2b) OR (Interferon beta 1a) OR (interferon beta 1b) OR (peginterferon alpha 2a) OR (peginterferon alpha 2b) OR (ropeginterferon alfa 2a) OR (interferon gamma 1b) OR (peginterferon beta 1a))

EMBASE: 'myasthenia gravis'/mj AND ('alpha interferon'/mj OR 'beta interferon'/mj OR 'gamma interferon'/mj OR 'peginterferon alpha'/mj OR 'ropeginterferon alpha2b'/mj OR 'peginterferon beta'/mj)

Ontkrachtend bewijs

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Bolay H, Karabudak R, Varli K, Saribas O. Low dose interferon-alpha is safe in patients with myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997 Mar;62(3):302-3. Prospectieve studie	n = 7	Resultaten - Er is gekeken naar de effectiviteit van IFN-alfa-2b (3 MU 3 keer per week, voor 6 maanden) in 7 patiënten met myasthenie. - Er werden geen myasthenische crises gezien tijdens de behandeling met IFN-alfa-2b. - De MG-score was verbeterd in 4 patiënten, hetzelfde bij 2, en slechter bij 1 patiënt. - De AchR-Ab-spiegels daalden in 4 patiënten, waren gelijk bij 2 patiënten, en verdubbeld bij 1 patiënt. - Er werden geen bijwerkingen gemeld. Wel hadden 6 patiënten het griepachtig syndroom bij start van de behandeling. Opmerkingen auteurs - Lage doseringen IFN-alfa kunnen gebruikt worden bij patiënten met MG, ze verergeren de ziekte niet. Opmerkingen SHB - Verergeringen van MG zijn ook later dan 6 maanden gezien. Mogelijk zijn die nu gemist omdat de follow-up stopte na 6 maanden. - In deze studie werd de dosering gebruikt die ook wordt gebruikt voor hepatitis C.
Shimizu H, Kataoka H, Kawahara M, Hirano M, Furiya Y, Ueno S. Interferon causes no myasthenia in a seropositive patient with	N=1	Resultaten Bij een 54-jarige patiënt met MS was de biomarker voor MG AchR-Ab aanwezig. AchR-Ab is een biomarker voor MG. Na een afweging van de baten en de risico's, werd IFN-beta-1b toch gestart.

multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2007 Apr;109(3):277-8. Case-report		- De artsen hebben tijdens de eerste 6 maanden gecontroleerd of er symptomen van MG optraden. Dit was niet het geval. Opmerkingen auteurs - De auteurs concluderen dat IFN-beta-1b veilig gestart kan worden zonder dat het risico geeft op MG
Konishi T. [A case of myasthenia gravis which developed myasthenic crisis after alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C]. Rinsho Shinkeigaku. 1996 Aug;36(8):980-5. Japanese. Case-report	N=1	Resultaten - Een 49-jarige man ontwikkelde MG toen hij 30 was. Hij kreeg een thymectomie. Daarna had hij alleen milde oculaire symptomen van zijn MG. - Hij werd behandeld met IFN-alfa voor chronische hepatitis C. Drie maanden na het starten ontwikkelde hij algehele zwakte, dysartrie en dysfagie. - Na het staken van de IFN-behandeling werd zijn conditie nog erger, en zijn AchR-Ab-spiegels stegen. Hij kwam in een myastenische crisis en moest beademd worden. Ook had hij een sonde. Na 4 maanden kon hij weer normaal eten, en na 8 maanden had hij nog steeds milde symptomen.
Uyama E, Fujiki N, Uchino M. Exacerbation of myasthenia gravis during interferon-alpha treatment. J Neurol Sci. 1996 Dec;144(1-2):221-2. Case-report	N=1	Resultaten 42-jarige man werd eerder al gediagnosticeerd met MG, maar was na een thymectomie weer klachtenvrij. Hij werd behandeld met IFN-alfa-2a voor een chronische hepatitis C-infectie. - Drie maanden na start van de behandeling begon zijn linkeroog te hangen. Als hij moe was kreeg hij diplopie. Zijn AchR-Ab waren verhoogd. - IFN-alfa-2a werd gestaakt. Twee maanden later waren de MG-symptomen verdwenen en was zijn AchR-Ab weer gedaald.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van interferonen op het ontstaan van myasthenie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Saleem A. Unmasking of myasthenia gravis during pegylated Alfa 2 a interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. J Pak Med Assoc. 2016 May;66(5):618-20. Case-report	Resultaten - Een 25-jarige vrouw met hepatitis C werd behandeld met pegIFN-alfa 2a (180 mcg sc, 1 keer per week) en ribavirine. Uitgebreide anamnese voor start van de medicatie sloot MG uit, ook al had ze wel af en toe myasthenie-achtige zwakte van haar ledematen. - Na 18 weken klaagde ze over diplopie, en spierzwakte in haar ledematen. pegIFN-alfa 2a werd meteen gestopt. Ze werd gediagnosticeerd met MG. Opmerkingen auteurs - De patiënt had mogelijk voor het starten van pegIFN-alfa-2a al subklinisch MG, maar dit werd 'ontmaskerd' door de behandeling.
Etemadifar M, Abtahi SH, Dehghani A, Abtahi MA, Akbari M, Tabrizi N, Goodarzi T. Myasthenia Gravis during the Course of Neuromyelitis Optica.	Resultaten Een 40-jarige perzische vrouw werd gediagnosticeerd met MS, en kreeg daarvoor IFN-beta-1b (om de dag). Ze gebruikte dit voor ongeveer 2 jaar, en haar MS bleef stabiel.

Case Rep Neurol. 2011 Sep;3(3):268-73. Case-report	- Na 2 jaar ontwikkelde ze diplopie, spierzwakte, en vermoeidheid in de extremiteiten. AchR-Ab was ook verhoogd. De patiënt werd gediagnosticeerd met MG. Opmerkingen auteurs - Deze patiënt had al NMO voordat ze werd gediagnosticeerd met MG, terwijl dit vaak wordt gezien als een verergering/ernstige vorm van MG.
Kang HM, Park MJ, Hwang JM, Kim JW, Jeong SH. Development of ocular myasthenia during pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. Korean J Hepatol. 2009 Jun;15(2):209-15. Case-report Alleen abstract beschikbaar	Resultaten - Een 63-jarige man werd behandeld met pegIFN-alfa-2b en ribavirine voor hepatitis C. Na 9 weken ontwikkelde hij diplopie (dubbelzien). - De Ach-AB-spiegels waren niet verhoogd. - Drie weken na staken van pegIFN-alfa-2b en ribavirine verbeterde zijn symptomen.
Bektas M, Bektas H, Gören D, Altan M, Cetinkaya H. Development of Myasthenia gravis due to treatment of chronic hepatitis C with a combination of interferon-alpha and ribavirin. Digestion. 2007;75(4):208-9. Case-report	Resultaten - Een 48-jarige vrouw werd behandeld met 3 MU IFN-alfa 3 keer per week voor een chronische hepatitis C infectie. De behandeling was succesvol. - Een jaar later was er weer virusactiviteit, waarvoor peginterferon alfa-2b (1,5 microg/kg/week) en ribavirine werd gestart. Zes weken later begon ze te klagen over fluctuerende symptomen van malaise, vermoeidheid en nasaal praten. De behandeling met pegIFN alfa-2b werd gestopt. MG werd bevestigd.
Dionisiotis J, Zoukos Y, Thomaidis T. Development of myasthenia gravis in two patients with multiple sclerosis following interferon beta treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1079 Case-report	Resultaten - Een 41-jarige vrouw met MS kreeg IFN-beta. Voor start van de behandeling had ze last van pyramidale zwakte, milde ataxie en blaasproblemen. - Negen maanden na start van de behandeling ontwikkelde ze zwakte in de nekspieren, dubbelzien, en dysfagie. Ze werd gediagnosticeerd met MG, en haar AchR-Ab was verhoogd. - Een 39-jarige vrouw met MS werd behandeld met IFN-beta. Voor start van de behandeling had ze pyramidale zwakte in de benen, urge-incontinentie en chronische vermoeidheid. - Ongeveer 12 maanden na starten van IFN-beta ontwikkelde ze progressieve dysartrie, dysfagie, algehele zwakte, en episodisch dubbelzien. Haar AchR-Ab was verhoogd en ze werd gediagnosticeerd met MG. Opmerkingen auteurs - Het ontstaan van MG kan toeval zijn, zoals eerder beschreven in de literatuur, of het kan ontstaan doordat IFN-beta de immuunrespons devieert naar een Th2-reactie in plaats van Th1-gemedieerd. - Omdat beide patiënten al zo'n 20 jaar MS hadden, en pas MG kregen na het starten van IFN-beta, is het waarschijnlijker dat IFN-beta auto-antilichamen induceert.
Mase G, Zorzon M, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G, Urban F, Frezza M. Development of myasthenia gravis during	Resultaten Een 54-jarige man ontwikkelde myasthenia gravis na het starten van IFN-alfa-n1 voor een hepatitis C-infectie. Negen maanden na

interferon-alpha treatment for anti-HCV positive chronic hepatitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Mar;60(3):348-9. Case-report	start van IFN-alfa begon de man te klagen over dubbelzien, en kreeg hij symptomen die pasten bij myasthenia gravis. • Uit onderzoek bleek dat hij een pseudomyasthenische reactie had op IFN-alfa, dit werd 7 maanden later gediagnosticeerd.
Harada H, Tamaoka A, Kohno Y, Mochizuki A, Shoji S. Exacerbation of myasthenia gravis in a patient after interferon-beta treatment for chronic active hepatitis C. J Neurol Sci. 1999 Jun 1;165(2):182-3. Case-report	Resultaten • Een 53-jarige vrouw had last van een hangend ooglid, diplopie en snel vermoeide ledematen. • Op 54-jarige leeftijd werd chronische hepatitis C vastgesteld. Ze kreeg hiervoor IFN-beta voor 2 weken. Enkele dagen nadat de behandeling was voltooid, ontwikkelde ze dysfagie, verzwakte ledematen en dyspneu. Haar AchR-Ab was verhoogd. De diagnose MG werd bevestigd. Opmerkingen auteurs • Omdat de patiënt voor de behandeling al symptomen had van MG, werd een verergering van MG door IFN-beta als uiteindelijke diagnose vastgesteld.
Gurtubay IG, Morales G, Aréchaga O, Gállego J. Development of myasthenia gravis after interferon alpha therapy. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1999 Mar;39(2):75-8. Case-report Alleen abstract beschikbaar	Resultaten • Een patiënt die werd behandeld met IFN-alfa kreeg na 6 weken last van intermitterend diplopie, en spierzwakte in de nek en ledematen. De AchR-Ab-spiegel was verhoogd. MG werd vastgesteld. • 6 maanden later ontwikkelde hij een myasthenische crisis met ernstig respiratoir falen en een nog hogere AchR-Ab-spiegel.
Bora I, Karli N, Bakar M, Zarifoğlu M, Turan F, Oğul E. Myasthenia gravis following IFN-alpha-2a treatment. Eur Neurol. 1997;38(1):68. Case-report	Resultaten • Een 59-jarige man werd twee maanden behandeld met IFN-alfa-2a. Na twee maanden werd IFN-alfa-2a gestopt, omdat de patiënt last kreeg van neutropenie en griepachtig-syndroom. • 1 maand na het staken van IFN-alfa-2a ontwikkelde hij diplopie, zwakte in de ledematen, moeite met kauwen en dysfagie. Hij werd gediagnosticeerd met MG, en had ook verhoogd AchR-Ab. Opmerkingen auteurs • IFN-alfa kan de productie van endogene antilichamen induceren. • Batocchi et al. Meldten 2 patiënten die MG kregen door het 2b-subtype, in deze casus is het 2a-subtype de boosdoener. De auteurs denken daarom dat het subtype niet uitmaakt.
Batocchi AP, Evoli A, Servidei S, Palmisani MT, Apollo F, Tonali P. Myasthenia gravis during interferon alfa therapy. Neurology. 1995 Feb;45(2):382-3. Case-report Alleen abstract beschikbaar	Resultaten • Twee patiënten hadden abnormaal hoge Ach-Ab-spiegels terwijl ze werden behandeld met IFN-alfa-2b voor maligniteiten. Beide patiënten ontwikkelden MG.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis Spierziektencentrum Nederland Versie 1.9 Januari 2022	Bijlage 2. Medicatie die bij myasthenie tot problemen kan leiden. A. Absolute CI (immunologische inductie en verergering MG): Chloroquine, d-penicillamine en <u>interferon-alfa</u>
Richtlijn: diagnostiek en behandeling van Myasthenia Gravis Auteurs: S.C.A. Wens, E. Brusse, N.A.M.E. van der Beek, J. Drenthen, P.A. van Doorn Datum: 15-5-2018 Geldigheidsduur: 2022 Erasmus MC	Gecontra-indiceerde medicatie bij Myasthenia Gravis* (deze lijst is met zorg samengesteld, maar mogelijk niet geheel compleet, het effect van medicatie op de MG kan per patiënt wisselen) Absolute contra-indicatie: (immunologische inductie en verergering MG): <u>Interferon-alfa</u>
Informatie voor de huisarts over Myasthenia gravis NHG, 2009	Tabel 1 Medicatie die kan leiden tot toename van de MG-symptomen <u>interferon-alpha</u>
Mehyar Mehrizi MD, Rodrigue F. Fontem MS, Tiffany R. Gearhart MS, and Robert M. Pascuzzi, MD. Medications and Myasthenia Gravis (A Reference for Health Care Professionals). Department of Neurology Indiana University School of Medicine. Augustus 2012.	Interferon Patients treated with interferon alpha develop a variety of autoantibodies and autoimmune diseases. The initial reports of interferon induced MG occurred in 1995 when a 66 year old man was reported having developed sero-positive generalized MG about 6 months after starting interferon alpha therapy for leukemia. ²⁸ Subsequently, MG has developed in other patients during interferon alpha-2b treatment for malignancy. ^{29,30} Patients treated for chronic active hepatitis C with interferon alpha have also developed autoimmune MG with onset from 6-9 months after starting treatment. In one case MG symptoms persisted for at least 7 months after stopping the drug. ^{31,32} Fulminate myasthenic crisis may occur after interferon alpha therapy. ³³ Regarding the mechanism of interferon-induced MG; the expression of interferon gamma at motor endplates of transgenic mice results in generalized weakness, abnormal NMJ function, and improvement with cholinesterase inhibitors. Immunoprecipitation analysis indicates that a previously unidentified 87-kD target antigen is recognized by sera from those transgenic mice and also from human MG patients. Such studies suggest that the expression of interferon gamma at motor endplates in these transgenic mice provokes an autoimmune humoral response, similar to that which occurs in human MG. ³⁴ While the number of anecdotal case reports has increased to suggest a cause and effect relationship between interferon alpha and MG, ^{34a,34b,34c,34d,34e,34f} recent reports have also suggested that MG may occur independently in association with hepatitis C. ^{34g,34h} Interferon beta has been noted in several multiple sclerosis patients to be associated with the development of MG symptoms 9 to 12 months after the initiation of treatment. ^{34i, 34j}

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Avonex (interferon beta 1A). 13/03/2007* Rubriek 4.8	Voorbijgaande episodes van hypertonie en/of ernstige spierzwakte die willekeurige bewegingen verhinderen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden.
SPC Extavia (interferon beta 1B) Rubriek 4.8	Myasthenie is gemeld.

SPC IntronA (interferon alfa-2b)	Geen relevante informatie.
----------------------------------	----------------------------

* geldt ook voor ropeginterferon alfa 2b, peginterferon alfa 2a

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja (ro)(peg)IFN-alfa 2a/2b Nee (IFN-gamma en (peg)IFN-beta 1a/1b)	4 april 2023