

Februar 2020

Norske anbefalinger

Tyreoidea dysfunksjon hos Multipel Sclerose Pasienter, som behandles med Alemtuzumab - Lemtrada®

Utarbeidet i samarbeid mellom spesialister i Endokrinologi Sara Hammerstad, Trine Finnes, Hildegunn Aarsetøy, Agneta Ewa Tomkowicz og Ingrid Norheim

og spesialister i Nevrologi Elisabeth Gulowsen Celius og Øivind Torkildsen

Bakgrunn

Alemtuzumab – CD52 blokker - er et monoklonalt antistoff, som har vist seg å være en god og effektiv behandling for pasienter med aktiv MS sykdom¹. Imidlertid kan 35 – 40 % av pasientene utvikle autoimmun tyreoideasykdom^{1,2}. Sykdommen kommer oftest 16 til 23 måneder etter første Lemtrada dose¹, men kan iblant komme allerede før andre dosen er gitt og opptil 4 år etter siste dose. Tyreoideasykdommen kan være mild og av kort varighet, men kan hos noen bli hissig og krevende for både pasient og behandler.

Pasient som får tyreoideasykdom etter behandling med Lemtrada bør tas hånd om av kompetent indremedisiner eller endokrinolog. Det anbefales nært samarbeid mellom nevrolog og endokrinolog (indremedisiner) på sykehus der behandling med Lemtrada til MS pasienter brukes.

Utredning før behandling

Før start av Alemtuzumab, anbefales full tyreoideastatus, med TSH, FT4, FT3, antiTPO og TRAS. Det er holdepunkter for at MS pasienter som tidligere har hatt tyreoideasykdom eller har familiær belastning for autoimmun sykdom kan være mer utsatt enn andre, for å få tyreoideasykdom etter Alemtuzumab behandling². Anamnese bør derfor tas mtp autoimmune sykdommer (tyreoideasykdom, diabetes type 1, allergier, astma, cøliaki, B12 mangel, vitiligo, alopeci, leddgikt, binyrebarksvikt, autoimmun tarmsykdom eller leversykdom mm).

Pasienten bør informeres om tyreoideasykdom før Alemtuzumab behandlingen gis. Det bør også informeres om at tyreoideasykdom kan være en risikofaktor under graviditet.

Ved patologi i tyreoideaprøvene, bør pasienten henvises endokrinolog. Tyreoideasykdom eller samtidig autoimmun sykdom utenom MS er kontraindikasjon for behandling med Lemtrada.

Oppfølging etter Alemtuzumab behandlingen

Standard oppfølgingsregime, for kontroll etter Alemtuzumab - Lemtrada behandling, med blod og urinprøver månedlig, bør også inkludere TSH. Forandring i TSH er et tidlig tegn på begynnende tyreoideasykdom.

Ved patologisk TSH ($< 0,01$ IU/l eller $>$ øvre ref grense) tas full tyreoidestatus (TSH, FT4, FT3, TRAS og antiTPO) og man bør henvise til endokrinolog. Hos de fleste som får tyreoida forstyrrelse starter dette med supprimert TSH ($< 0,01$). Utviklingen til overt hyperthyreose eller hypothyreose kan i neste omgang skje raskt.

Graves sykdom

Graves sykdom ser man hos ca 80 % av pasientene som utvikler autoimmun tyreoidesykdom etter Alemtuzumab⁵. Tilstanden diagnostiseres ved patologi i tyreoidaprøver og positiv TRAS. AntiTPO er også ofte positiv hos pasienter med Graves sykdom.

Klassisk Graves sykdom - med hypertyreose og høy TRAS, ses hos ca 4 av 5 Graves pasienter .⁵

Aktiviteten i Graves sykdom etter Alemtuzumab behandling varierer ofte mer enn det man ellers er vant med. Det kan derfor være vanskelig å få god kontroll på sykdommen med lavdose tyreostatika.

Ved tegn til raske svingninger i stoffskiftet anbefales "Block and replace behandling" med tyreostatika og tyroksin.

Noen pasienter kan ha svært aktiv sykdom, med TRAS verdi > 200 IE/l. Det tar da tid før sykdommen er over. Block and replace behandling anbefales gjennom hele sykdomsperioden, som kan ta flere år. Man kan fortsette tyreostatika till TRAS er normalisert, om pasienten tolererer behandlingen greit og sykdommen er under god kontroll. Dersom tyreostatika behandlingen avsluttes før TRAS er normalisert, er det risiko for residiv.

Graves sykdom med hypothyreose pga blokkerende TRAS ses hos 1 av 5 Graves pasienter⁵ som har fått Alemtuzumab. Disse pasientene kan *raskt få svært lavt stoffskifte*. Det er viktig å starte tidlig behandling med *høy nok* dose tyroksin, og justere dosen månedlig i starten. Dette er en risikosituasjon for pasient som ønsker å bli gravid. Rask prøvetakning og tettere kontroller av TSH og FT4 kan være nødvendig når pasienten mistenker graviditet.

Når Graves sykdommen er over og TRAS er normalisert, bør tyroksin behandlingen trappes ned og seponeres. Dersom pasienten har vedvarende forhøyet anti-TPO i tillegg, har pasienten en underliggende autoimmun tyreoiditt. Tyroksin behandlingen kan da allikevel ikke avsluttes, eller pasienten må starte med tyroksin igjen, da denne kan utvikles i løpet av noen år.

TRAS aktiviteten kan hos noen konvertere fra blokkerende til stimulerende. Pasienten vil da under sykdomsforløpet også behøve behandling med tyreostatika.

Endokrin øyesykdom

Ses hos 13 % av pasienter med klassisk Graves sykdom. Pasienten bør ved symptomer fra øynene raskt henvises til dedikert øyelege/ øye-team, for undersøkelse og behandling. For å unngå stigende TSH, anbefales Block and replace behandling hos denne pasientgruppen. Det er viktig å tidlig oppnå og holde en stabil eutyrose hos pasienten.

Røkestopp er viktig.

Det anbefales behandling etter vanlige retningslinjer for pasienter med endokrin øyesykdom. Pasienten bør følges opp hos øyelege til øyesykdommen er over. Total tyreoidectomi bør overveies.

Når bør pasienten ferdigbehandles for Graves sykdom?

Vurdere definitiv behandling av Graves sykdommen, dersom det er vanskelig å få kontroll på stoffskiftet, ved langvarig tyreostatikabehandling og vedvarende sykdomsaktivitet, ved medikamentallergi eller om pasienten utvikler endokrin øyesykdom.

Radiojodbehandling anbefales ikke om pasienten røker, har problemer med endokrin øyesykdom, har svært høy TRAS, stor tyreoidkjertel eller ønsker å få barn i løpet av de nærmeste par årene.

Ved tyreoidectomi er det viktig at pasienten opereres av erfaren endokrinkirurg, og følges opp av endokrinolog også etter tyreoidectomi.

Autoimmun tyreoiditt

Diagnostiseres med stigende TSH og høy antiTPO. TRAS er normal. Hypothyreosen utvikles langsommere enn hos pasient som får hypothyreose pga Graves med blokkerende TRAS.

Hos 30 – 50 % av pasientene som får hypothyreose, er blokkerende TRAS årsaken^{5,6}. Alle pasienter med hypothyreose må derfor få målt TRAS.

Autoimmun tyreoiditt etter behandling med Lemtrada kan sammenlignes med postpartum tyreoiditt – som ofte vil kunne roe seg etter noen måneder.

Pasienten bør behandles med tyroksin etter vanlige retningslinjer, til normalisering av tyreoidaprøvene og eutyrose klinisk. Tyroksin behandlingen bør forsøksvis seponeres etter 1 - 2 år, om antiTPO normaliseres. Dersom fortsatt forhøyet anti-TPO er det risiko for at tyroksin behandlingen allikevel ikke kan avsluttes, eller at pasienten må starte med tyroksin igjen i løpet av noen år.

Unntak gjelder kvinne som ønsker seg barn i løpet av de nærmeste par årene. Disse bør ikke seponere tyroksin, da tyroksinmangel kan gi problem i graviditeten.

Subakutt tyreoiditt

Diagnostiseres ved patologi i tyreoideaprøver og normale antistoff - både antiTPO og TRAS. Pasienten får først hypertyreose, deretter synkende stoffskifte. SR og CRP kan være forhøyde. Tyreoidea-scintigrafi utført under toksisk fase - vil gi manglende isotop-opptak i tyreoideaområdet, forenlig med tyreoiditt.

Subakutt tyreoiditt kan være raskt overgående, og pasienten bør i første omgang bare observeres. Ved behov behandles pasienten etter vanlig retningslinter, med betablokker, antiflogistika og ev. steroider. Noen pasienter vil behøve tyroksin behandling en overgående periode.

Stoffskiftet er oftest normalisert etter 6 - 9 måneder. TRAS bør følges, da sykdommen har vist seg å kunne gå over til Graves sykdom.

Graviditet

Tyreoideasykdom i graviditet gir økt risiko for mor og barn^{7,8}. Mange pasienter med MS er unge kvinner som ønsker barn. Man bør ha snakket om risiko for tyreoideasykdom ved graviditet, før Alemtuzumab behandling gis, så pasienten er informert.

Når MS sykdommen er stabil, er det viktig å ikke vente for lenge med å bli gravid. Generell anbefaling etter Alemtuzumab behandling er at man bør vente med graviditet til 4 måneder etter siste dose². Imidlertid bør man sikre seg at alle tyreoideaprøvene er normale og eventuell tyreoideasykdom er stabil og pasienten eutyroid før graviditet.

Pasient som har fått Alemtuzumab og har graviditetsønske, bør ta full tyreoidea status med TSH, FT4, FT3, anti-TPO og TRAS, i forbindelse med rutine MS kontrollprøver. Når graviditet er bekreftet bør pasienten i første trimester ta TSH med 2 ukers mellomrom, da hypotyreose pga blokkerende TRAS i denne perioden må fanges opp og behandles raskt. TRAS bør følges månedlig. Ved pathologi i prøvene, bør pasienten omgående henvises endokrinolog, for videre oppfølging gjennom graviditeten.

Graves sykdom under graviditet bør følges av endokrinolog og fostermedisiner etter vanlige retningslinjer. Dersom mor har høy TRAS i siste trimester, bør barnet etter fødselen følges av barnelege, mtp hypertyreose risiko de første ukene etter fødselen.

Informasjonsskriv om Graves sykdom, høy TRAS og undersøkelse av barnet bør følge mor til fødeavdelingen. Oppfølgingsplan for barnet må være laget før hjemreise fra sykehuset .

Se Guidelines 2019 - European Thyroid Journal - Referanse 9

for håndtering av Thyroidea dysfunksjon etter Alemtuzumab behandling.

Referanser

1. Ziemssen T and Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world *Ther Adv Neurol Disord* 1-17, 2017
2. Lemtrada SPC. 16.01.2020, avsnitt 4.4
3. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA. et.. al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up, suppl. 0004313.DC1 <http://www.neurology.org/content/suppl/2017/08/23/WNL.000000000> *Neurology* 89, September 12, 2017
4. Coles AJ, Coghen JA, Fox EJ et. al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up, suppl. <http://n.neurology.org/content/suppl/2017/08/23/WNL.000000000004354.DC1>. *Neurology* 89, September 12, 2017
5. Pariani N, Dayan C, Coles A, et al. Alemtuzumab-Induced Thyroid Dysfunction Exhibits Distinctive Clinical and Immunological Features. *J Clin Endocrinol Metab*, 103(8):3010–3018 doi: 10.1210/jc.2018-00359, August 2018
6. Muller I, Willis M, Healy S, et al 2018 Longitudinal characterization of autoantibodies to the thyrotropin receptor (TRAb) during alemtuzumab therapy; evidence that TRAb may precede thyroid dysfunction by many years. *Thyroid*: Accepted for publication.
7. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D 2010 Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 31:702-55.
8. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, et al 2017 Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 13:610-622.
9. Ilaria Muller et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid Journal*. August 2019, Vol 8. No 4.