

Folia Pharmacotherapeutica juni 2023

Immunosuppressiva na een orgaantransplantatie: onderhoudsbehandeling en kankerrisico

De onderhoudsbehandeling na een orgaantransplantatie bestaat tegenwoordig vaak uit een combinatie van de calcineurine-inhibitor (CNI) tacrolimus, het anti-proliferatief geneesmiddel mycofenolaat mofetil en meestal ook een corticosteroid. Wijzigingen aan het behandelingschema kunnen echter nodig zijn om verschillende redenen. De CNI ciclosporine en het anti-proliferatief geneesmiddel azathioprine kunnen bijvoorbeeld gebruikt worden bij intolerantie voor respectievelijk tacrolimus en mycofenolaat mofetil.

De mTOR-inhibitoren (sirolimus, everolimus) zijn alternatieven, maar ze worden over het algemeen niet als onderdeel van een initieel immunosuppressief behandelingschema aanbevolen wegens hun ongewenste effecten (bv. vertraagde wondheling).

Het kankerrisico na een orgaantransplantatie stijgt globaal met een factor 2 tot 4. De oorzaak van dit verhoogd kankerrisico is multifactorieel. Immunosuppressie wordt beschouwd als de belangrijkste risicofactor omdat immunosuppressie leidt tot verminderde *immunosurveillance* en immunologische controle van oncogene virale infecties. Er komen dan ook vooral kankers voor waarbij oncogene virussen een rol spelen in de pathogenese, bv. Kaposi-saroom, lymfomen, anogenitale kankers, leverkanker. Huidkanker komt ook frequent voor.

Het kankerrisico na een orgaantransplantatie wordt eerder bepaald door de intensiteit en de duur van de immunosuppressieve behandeling dan van de individuele componenten van het behandelingschema. Het is niet duidelijk bewezen dat immunosuppressieve behandelingschema's onderling verschillen in kankerrisico. Er bestaat wel enige evidentie dat behandelingschema's met mTOR-inhibitoren een minder verhoogd risico op kanker geven dan zonder mTOR-inhibitoren. Ze hebben een mogelijke rol bij de secundaire preventie van huidkanker.

Inleiding

De levensverwachting na een orgaantransplantatie is gestegen. Dit is te danken aan evoluties in de immunosuppressieve therapie en verbeteringen in de aanpak van infecties en cardiovasculaire ziekte. Kanker komt hierdoor meer op de voorgrond als belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten na een orgaantransplantatie. In dit artikel bespreken we het kankerrisico van immunosuppressiva die gebruikt worden bij de onderhoudsbehandeling na een orgaantransplantatie. Eerst geven we een introductie over de onderhoudsbehandeling die in belangrijke mate van toepassing is voor de transplantatie van verschillende organen.

Onderhoudsbehandeling met immunosuppressiva

Immunosuppressiva hebben na een orgaantransplantatie als doel om afstotingsreacties af te remmen en orgaanafstoting te voorkomen. In de initiële fase na de transplantatie ligt de nadruk op intensieve immunosuppressie om een acute afstotingsreactie te voorkomen. Er wordt gebruikt gemaakt van immunosuppressiva aan hoge doseringen of van de toevoeging van inductietherapie (bv. met antilymfocytair immunoglobulinen of basiliximab). Wanneer de patiënt stabiel is, volgt de **onderhoudsbehandeling** bestaande uit een combinatie van immunosuppressiva met een verschillend werkingsmechanisme. Op deze manier tracht men de effectiviteit van de onderhoudsbehandeling te maximaliseren en de dosis en toxiciteit te beperken.

Geneesmiddelen gebruikt als onderhoudsbehandeling

- **Calcineurine-inhibitoren (CNI):** ciclosporine, tacrolimus
- **Anti-proliferatieve geneesmiddelen:** mycofenolaat mofetil (een prodrug van mycofenolzuur), mycofenolzuur, azathioprine

- **mTOR-inhibitoren:** everolimus, sirolimus
- **Corticosteroïden**

De calcineurine-inhibitoren (CNI) vormen al decennialang de hoeksteen van de behandeling. In de **huidige klinische praktijk** bestaat de combinatie vaak uit de CNI tacrolimus, het anti-proliferatief geneesmiddel mycopenolaat mofetil en meestal ook een corticosteroïd¹. De CNI ciclosporine en het anti-proliferatief geneesmiddel azathioprine worden bijvoorbeeld gebruikt bij intolerantie voor respectievelijk tacrolimus en mycopenolaat mofetil.



De CNI ciclosporine kan gebruikt worden bij ongewenste effecten van tacrolimus zoals neurotoxiciteit, diabetes en gastro-intestinale ongewenste effecten.

Het anti-proliferatief geneesmiddel azathioprine kan gebruikt worden bij ongewenste effecten van mycopenolaat mofetil zoals **gastro-intestinale toxiciteit**. Bij zwangerschap of een kinderwens gebruikt men azathioprine als anti-proliferatief geneesmiddel, gezien mycopenolzuur een teratogeen effect heeft.

Dosisreducties van mycopenolaat mofetil als gevolg van gastro-intestinale ongewenste effecten zijn geassocieerd met meer afstotingsreacties. In plaats van dosisreducties van mycopenolaat mofetil, kan mycopenolzuur geprobeerd worden.

De mTOR-inhibitoren zijn alternatieven voor CNI's en anti-proliferatieve geneesmiddelen, maar ze worden over het algemeen niet aanbevolen als onderdeel van het initieel immunosuppressief behandelingschema wegens ongewenste effecten (bv. vertraagde wondheling, meer acute afstoting)¹. De conversie van een CNI naar een mTOR-inhibitor in een latere fase van de immunosuppressie is een strategie om irreversibele **nefrotoxiciteit** gerelateerd aan het langdurig gebruik van CNI te voorkomen. Daarnaast bestaat er enige evidentie dat de mTOR-inhibitoren een minder verhoogd risico op kanker geven. Ze hebben echter ongewenste effecten die frequent leiden tot stopzetten van de behandeling (zie verder). Deze geneesmiddelen kunnen ook gebruikt worden ter vervanging van mycopenolaat mofetil bij **gastro-intestinale toxiciteit**.



mTOR-inhibitoren in de context van de nierfunctie

Om nefrotoxiciteit door CNI's te beperken, kan een CNI in een latere fase van de immunosuppressie vervangen of gecombineerd worden met een mTOR-inhibitor in een schema met mycopenolzuur ± een corticosteroïd. Indien een mTOR-inhibitor gecombineerd wordt met een CNI, wordt aanbevolen te werken met een laaggedoseerd CNI. mTOR-inhibitoren zijn alleen niet nefrotoxisch, maar ze kunnen de nefrotoxiciteit van CNI's wel verergeren.

Om de nier te sparen, kan men ook anti-proliferatieve geneesmiddelen vervangen door een mTOR-inhibitor in combinatie met een laaggedoseerd CNI bij patiënten met een niertransplantaat. De bewijskracht voor deze strategie is echter laag.

mTOR-inhibitoren als vervanging van mycopenolzuur bij intolerantie

Bij intolerantie voor mycopenolzuur, kan een schema met een mTOR-inhibitor in combinatie met een laaggedoseerd CNI ± een corticosteroïd aanbevolen worden.

Wijzigingen aan het immunosuppressief behandelingschema kunnen nodig zijn bij complicaties zoals ongewenste effecten van de CNI's, vroegtijdig falen van het getransplanteerde orgaan, chronische afstotingsreacties, infecties en een diagnose van kanker. Ook bij een kinderwens of tijdens een zwangerschap kunnen wijzigingen nodig zijn (zie Repertorium: rubriek zwangerschap en borstvoeding).

De ongewenste effecten en geneesmiddeleninteracties van de immunosuppressiva gebruikt bij transplantatie worden besproken in het Repertorium. De CNI's en mTOR-inhibitoren hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge en vereisen therapeutische drug monitoring.

Immunosuppressiva als oorzaak van kanker na orgaantransplantatie

Immunosuppressiva verminderen het vermogen van het immuunsysteem om afwijkende cellen te detecteren en elimineren ("**immunosurveillance**") en verhogen vooral de incidentie van **kankers gerelateerd aan virale infecties**. Zo kan het Epstein-Barr virus aanleiding geven tot Post-Transplantaat Lymfoproliferatieve ziekte (PTLD). PTLD zijn verschillende vormen van lymfomen die kunnen optreden na een transplantatie. Verder kan het humaan herpesvirus 8 aanleiding geven tot Kaposi-sarcoom, het humaan papillomavirus tot anogenitale kankers en hoofd- en halskanker, en de hepatitis B en C virussen tot leverkanker. Daarnaast hebben sommige immunosuppressiva zoals de CNI's en azathioprine een carcinogeen effect onafhankelijk van hun immunosuppressieve werking. Mycophenolzuur en de mTOR-inhibitoren hebben daarentegen antitumorale eigenschappen. De mTOR-inhibitoren worden ook hooggedoseerd in de oncologie gebruikt.

De bijdrage van elk immunosuppressivum aan het risico op kanker is niet eenvoudig te bepalen. Patiënten krijgen een combinatie van verschillende immunosuppressiva in verschillende doseringen op verschillende momenten in de loop van de behandeling.

Epidemiologie van kanker na orgaantransplantatie

In de literatuur wordt vaak verwezen naar een zéér grote Amerikaanse studie uit 2011 waar men gegevens over kanker na transplantatie is beginnen te verzamelen vanaf 1987². De immunosuppressieve therapie maar ook andere aspecten zijn over de jaren uiteraard geëvolueerd op verschillende vlakken. De studie vond dat het risico op eender welke kanker verdubbelt bij patiënten die een nier-, lever-, hart- of longtransplantatie hebben ondergaan, vergeleken met de algemene populatie. Andere studies wijzen op een globale stijging met een factor 2 tot 4^{2,3}. Het globaal risico ligt in dezelfde grootteorde voor alle types orgaantransplantatie³, maar de incidentie voor specifieke kankers varieert^{2,3}.

Het risico op kanker is verhoogd voor de meeste kankers, maar zoals eerder vermeld, het meest voor kankers waarbij (latente) virussen een rol spelen in de pathogenese. In de Amerikaanse studie bekeek met ook kankers die niet gerelateerd waren aan virale infecties apart. In die categorie (zoals gedefinieerd door de auteurs) was het risico het hoogst voor kanker van de lip en huidkanker. Het risico op prostaatkanker en borstkanker was in de Amerikaanse studie en in andere studies niet verhoogd.

Vlak voor de eeuwwisseling werden nieuwe immunosuppressiva geïntroduceerd. Op basis van o.a. minder acute afstoting werd de CNI ciclosporine in belangrijke mate vervangen door de CNI tacrolimus, en het anti-proliferatief geneesmiddel azathioprine door mycophenolaat mofetil. Een aantal nationale studies uit verschillende landen met langetermijngegevens bekeek recent het risico op kanker na een orgaantransplantatie voor en na deze periode. De resultaten waren niet eenduidig⁴⁻⁷.

Kankerrisico: verschillen tussen immunosuppressiva

De beschikbare literatuur over de bijdrage van elk immunosuppressivum op het risico van kanker na een orgaantransplantatie is complex en geeft tegenstrijdige resultaten. Het gaat om een actief onderzoeksdomein. Globaal concluderen meerdere auteurs dat er geen duidelijk bewijs is voor onderlinge verschillen tussen immunosuppressieve behandelingschema's voor het risico op kanker^{8,9}. Het risico op kanker lijkt vooral afhankelijk van de **duur en de intensiteit van de immunosuppressie** en niet van de individuele immunosuppressiva binnen een behandelingschema. Kleine verschillen die eventueel zouden bestaan worden opgeheven door grotere effecten van andere gekende risicofactoren zoals roken, een onderliggende nieraandoening of kanker in de voorgeschiedenis⁹.

Zonder volledig te willen zijn, proberen we hier een kort overzicht te geven van recente systematische reviews die het kankerrisico van immunosuppressiva onderzoeken. Er werden vooral reviews over niertransplantatie geselecteerd omdat er voor deze indicatie de meeste gegevens beschikbaar zijn.

Een recente review van 11 studies (9 RCT's) onderzocht het globaal risico op kanker en huidkanker voor behandelingschema's met en zonder tacrolimus¹⁰. De auteurs vonden een verhoogd risico voor beide eindpunten in de groep met **tacrolimus**, vooral vergeleken met de mTOR-inhibitor **sirolimus**. Er was **geen verschil** in kankerrisico tussen de CNI **tacrolimus** en de CNI **ciclosporine**. Deze vergelijking werd in de

meeste studies onderzocht. In eerder onderzoek dat tacrolimus vergeleek met ciclosporine waren de resultaten tegenstrijdig. De meeste studies waren volgens de auteurs van hoge kwaliteit. De gemiddelde duur van follow-up van 35 maand (range: 12-120 maand), was echter kort om de ontwikkeling van maligniteiten te onderzoeken.

Er is veel aandacht voor een strategische aanpak om nefrotoxiciteit door langdurig gebruik van CNI's te beperken. In de eerste fase van de onderhoudsbehandeling, wanneer het risico op acute afstoting het hoogst is, wordt een CNI gegeven. Na deze fase wisselt men de CNI om met een mTOR-inhibitor. Studies naar het voordeel van deze aanpak zijn tegenstrijdig. Een recente review van 29 RCT's bij niertransplantatie concludeerde dat **conversie van een CNI naar een mTOR-inhibitor** resulteerde in een lagere incidentie van kanker en een betere functie van het getransplanteerde orgaan¹¹. Meer patiënten (20 à 40%) stopten echter met de behandeling door ongewenste effecten van de mTOR-inhibitoren zoals acute afstoting, infecties, proteïnurie, leukopenie, acne en orale ulcera. In een review van RCT's uit 2014 was het risico op kanker ook lager met de mTOR-inhibitor sirolimus vergeleken met behandelingen zonder sirolimus, maar de **mortaliteit was onverwacht hoger** in de sirolimus-groep¹². Dit was zowel het geval in studies waarbij sirolimus een onderdeel was van het initiële behandelingschema als in "conversie-studies". De hogere mortaliteit was vooral geassocieerd aan cardiovasculaire ziekte en infecties. Er bestaat wel enige evidentie voor de conversie van een CNI naar sirolimus versus het verderzetten van een CNI-gebaseerde behandeling voor de secundaire preventie van huidkanker zonder dat dit waarschijnlijk de mortaliteit verhoogt^{13,14}.

Een Cochrane review van RCT's vergeleek de werkzaamheid en veiligheid tussen de anti-proliferatieve geneesmiddelen **mycophenolzuur** en **azathioprine** als primair immunosuppressivum na een niertransplantatie¹⁵. Er werd voor het eindpunt maligniteit geen statistisch significant verschil gevonden. De kwaliteit van evidentie was echter zeer laag waardoor er geen robuuste conclusies mogelijk waren.

Een meer recente review van RCT's en observationele studies bij transplantaties van verschillende organen vergeleek het kankerrisico van een behandelingschema **met en zonder mycophenolaat mofetil**¹⁶. De 3 controle-groepen werden behandeld met azathioprine, mTOR-inhibitoren en geen "add-on" behandeling (dus alleen een CNI ± een corticosteroïd). Er was geen verschil tussen mycophenolaat en mTOR-inhibitoren. Het risico op kanker was lager met mycophenolaat mofetil dan met azathioprine, maar niet wanneer de analyse alleen met RCT's werd uitgevoerd. Meer specifiek was het risico lager voor huidkanker, PTLD en vaste tumoren. Het globaal risico op kanker was ook lager met mycophenolaat mofetil dan geen "add-on" behandeling. Dit laatste suggereert dat mycophenolaat mofetil mogelijk beschermend werkt binnen een CNI-gebaseerde behandeling. Van de 12 geïncludeerde RCT's hadden volgens de auteurs 8 RCT's een laag risico op bias. De meerderheid van de 28 geïncludeerde observationele studies was volgens de beoordeling van de auteurs van voldoende kwaliteit. Een andere review van observationele studies onderzocht specifiek het risico op huidkanker na een orgaantransplantatie en vond voor **azathioprine** een hoger risico op plaveiselcelcarcinoom, vergeleken met behandelingschema's zonder azathioprine¹⁷.



Deze bevinding wordt ondersteund door het werkingsmechanisme van azathioprine, wat leidt tot een synergistisch mutageen effect als gevolg van een verhoogde fotosensibiliteit van de huid voor UV-A licht en een opstapeling van metaboliëten in DNA¹⁷.

Corticosteroïden maken vaak deel uit van een immunosuppressief behandelingschema na een orgaantransplantatie. Dit is vooral belangrijk kort na een transplantatie wanneer het risico op acute afstoting het hoogst is. Het chronisch gebruik van corticosteroïden is geassocieerd met belangrijke ongewenste effecten zoals metabole veranderingen. Een Cochrane review onderzocht het stoppen of zelfs het niet opstarten van corticosteroïden versus het verderzetten ervan na een niertransplantatie. De auteurs vonden een hoger risico op acute afstoting maar geen verschil in complicaties zoals infecties en maligniteit. De auteurs wijzen op de nood aan prospectieve studies van langere duur¹⁸.

Conclusie

De onderhoudsbehandeling na een orgaantransplantatie bestaat gewoonlijk uit een combinatie van 2 of 3 immunosuppressiva. Wijzigingen aan de behandeling kunnen nodig zijn om meerdere redenen. Het is niet duidelijk bewezen met welk immunosuppressief behandelingschema het kankerrisico na een orgaantransplantatie het minst verhoogd is. Het risico op kanker lijkt vooral afhankelijk te zijn van de duur en de intensiteit van de immunosuppressie. Er bestaat enige evidentie voor een minder verhoogd kankerrisico met de mTOR-inhibitoren, vooral in de secundaire preventie van huidkanker. De ongewenste effecten van de mTOR-inhibitoren leiden echter frequent tot het stopzetten van deze geneesmiddelen.

Bronnen

- 1 Nelson, J., et al., *Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and International Society for Heart and Lung Transplantation: An executive summary*. Pharmacotherapy, 2022. 42(8): p. 594-598.
- 2 Engels, E.A., et al., *Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients*. Jama, 2011. 306(17): p. 1891-901.
- 3 Chapman, J.R., A.C. Webster, and G. Wong, *Cancer in the transplant recipient*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3(7).
- 4 Friman, T.K., et al., *Cancer risk and mortality after solid organ transplantation: A population-based 30-year cohort study in Finland*. Int J Cancer, 2022. 150(11): p. 1779-1791.
- 5 Blosser, C.D., G. Haber, and E.A. Engels, *Changes in cancer incidence and outcomes among kidney transplant recipients in the United States over a thirty-year period*. Kidney Int, 2021. 99(6): p. 1430-1438.
- 6 Piselli, P., et al., *Variation in Post-Transplant Cancer Incidence among Italian Kidney Transplant Recipients over a 25-Year Period*. Cancers (Basel), 2023. 15(4).
- 7 O'Neill, J.P., et al., *Post-transplant malignancy in solid organ transplant recipients in Ireland, The Irish Transplant Cancer Group*. Clin Transplant, 2019. 33(10): p. e13669.
- 8 Sprangers, B., et al., *Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network*. Clin Kidney J, 2018. 11(3): p. 315-329.
- 9 Cheung, C.Y. and S.C.W. Tang, *An update on cancer after kidney transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2019. 34(6): p. 914-920.
- 10 Wang, L., et al., *Carcinogenicity risk associated with tacrolimus use in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis*. Transl Androl Urol, 2022. 11(3): p. 358-366.
- 11 Zeng, J., et al., *Conversion From Calcineurin Inhibitors to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Front Immunol, 2021. 12: p. 663602.
- 12 Knoll, G.A., et al., *Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data*. Bmj, 2014. 349: p. g6679.
- 13 Euvrard, S., et al., *Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation*. N Engl J Med, 2012. 367(4): p. 329-39.
- 14 Karia, P.S., et al., *Association of Sirolimus Use With Risk for Skin Cancer in a Mixed-Organ Cohort of Solid-Organ Transplant Recipients With a History of Cancer*. JAMA Dermatol, 2016. 152(5): p. 533-40.
- 15 Wagner, M., et al., *Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): p. Cd007746.
- 16 Hirunsatitpran, P., et al., *Mycophenolic acid and cancer risk in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis*. Br J Clin Pharmacol, 2022. 88(2): p. 476-489.
- 17 Jiyad, Z., et al., *Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis*. Am J Transplant, 2016. 16(12): p. 3490-3503.
- 18 Haller, M.C., et al., *Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2016(8): p. Cd005632.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.