

Interleukine-inhibitoren: risico van kanker?

Er zijn weinig gegevens beschikbaar betreffende een mogelijk carcinogeen effect van interleukine-inhibitoren. Een recente meta-analyse van placebo-gecontroleerde RCT's (met een mediane opvolgingsduur van slechts 28 weken) wijst op een verhoogd risico van kanker bij patiënten met reumatologische aandoeningen behandeld met interleukine-inhibitoren. Meer gegevens van langere termijn en per tumortype zijn nodig om hier een beter zicht op te krijgen. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over een kankerrisico door het gebruik van interleukine-inhibitoren bij patiënten met psoriasis.

Er is een verband tussen chronische inflammatoire aandoeningen en het ontwikkelen van kanker. Daarnaast bestaat er al lang de zorg dat biologische geneesmiddelen, die meer en meer gebruikt worden voor inflammatoire aandoeningen, dit kankerrisico verder zouden verhogen. Recent werden voor de interleukine (IL) - inhibitoren een meta-analyse van *randomized controlled trials* (RCT's) gepubliceerd bij reumatologische aandoeningen¹ en een meta-analyse van observationele studies bij psoriasis².

Reumatologische aandoeningen

Meerdere reumatologische aandoeningen worden geassocieerd met een verhoogd risico van kanker vergeleken met de algemene populatie. Voor reumatoïde artritis wordt bijvoorbeeld geschat dat het risico op lymfomen verdubbeld is³. Studies die patiënten met dezelfde aandoening behandeld met of zonder biologische geneesmiddelen vergelijken, kunnen helpen bepalen of het verhoogd kankerrisico geassocieerd is aan de behandeling of aan de onderliggende aandoening.

Een systematische review en meta-analyse van RCT's gepubliceerd in 2019 vonden **een toegenomen risico** van kanker door IL-inhibitoren vergeleken met placebo bij patiënten met reumatologische aandoeningen¹. De mediane opvolgingsduur was slechts 28 weken, wat heel kort is voor een chronische aandoening. De *number needed to harm* (NNH) bedroeg 250 voor 1 extra geval van kanker over een mediane opvolgperiode van 28 weken. Omgerekend, komt dit overeen met 2 (95% BI: 0-6) extra kankerdiagnoses per 1 000 patiënten door het gebruik van IL-inhibitoren vergeleken met placebo.



- Er werden in totaal 74 placebo-gecontroleerde RCT's geïncludeerd. De meest voorkomende indicaties waren respectievelijk: reumatoïde artritis (N = 35 RCT's), psoriatische artritis (N = 12) en spondylitis ankylosans (N = 9).
- De meest gebruikte IL-inhibitoren in de studies waren: tocilizumab (N = 18 RCT's), secukinumab (N = 15), anakinra (N = 8), ixekizumab (N = 6), rilonacept (N = 6), sarilumab (N = 4), sirukumab (N = 4), ustekinumab (N = 4) en brodalumab (N = 3).
- Kanker werd gerapporteerd in 45 RCT's (n = 21 065) met een mediane opvolgingsduur van 28 weken (range: 12-264 weken). Risico van kanker voor IL-inhibitoren versus placebo:
 - **141/15 244 (0,9%) versus 28/5 821 (0,5%); NNH = 250**
 - **Odds ratio (OR): 1,49 (95% BI: 1,04-2,16)**

De auteurs wijzen erop dat men rekening dient te houden met een mogelijke stijging van het kankerrisico met de duur van de behandeling. In een bijkomende analyse vonden ze een dergelijke associatie maar studies van langere duur zijn nodig om dit te bevestigen.

Psoriasis

Patiënten met psoriasis hebben een licht verhoogd risico op verschillende types kanker, vooral niet-melanoom huidkanker en lymfomen². Sommige behandelingen (cyclosporine en PUVA-behandeling, zie Folia Maart 2018) die toegepast worden bij psoriasis gaan ook gepaard met een verhoogd kankerrisico.

Gegevens uit placebo-gecontroleerde RCT's wijzen niet op een verhoogd kankerrisico door het gebruik van IL-inhibitoren bij patiënten met psoriasis. Een systematische review en meta-analyse van observationele studies vond ook geen verhoogd risico van "alle kankers gecombineerd" door biologische middelen (TNF-remmers en IL-inhibitoren) vergeleken met klassieke behandelingen voor psoriasis². Er was evenmin een verschil voor het risico op niet-melanoom huidkanker of lymfomen. Wanneer niet-melanoom huidkanker uit de analyse werd gehouden, was er zelfs een lager risico op kanker. Afhankelijk van het eindpunt, was de analyse gebaseerd op 3 tot 6 studies en varieerde de opvolgingsduur van ongeveer 20 000 tot 71 000 patiëntjaren.

Commentaar

Naast de beperkingen inherent aan RCT's om zeldzame en laattijdige ongewenste effecten te detecteren (bv. korte opvolgingsduur of beperkt aantal patiënten) en de beperkingen inherent aan observationele studies (bv. confounders), zijn hier een aantal opmerkingen te noteren.

- De meta-analyse van placebo-gecontroleerde RCT's bij **reumatologische aandoeningen** rapporteerde geen resultaten per tumortype, waarschijnlijk omwille van het lage aantal kankerdiagnoses en het ontbreken van gegevens over het tumortype in sommige studies. Er werd ook geen analyse uitgevoerd waarbij niet-melanoom huidkanker uit de analyse werd gehouden. Deze vormen van huidkanker, die het meest frequent voorkwamen in de studie, zijn vaak curatief te behandelen. Het risico lijkt, volgens onze berekeningen, nog steeds verhoogd te zijn na exclusie van niet-melanoom huidkanker van de analyse, maar het absolute risico is lager.
- Voor de meta-analyse van observationele studies bij **psoriasis** valt voor de vergelijking van biologische geneesmiddelen versus klassieke behandelingen vooral het ontbreken van details op te merken. Deze studie bevatte dan ook meerdere onderzoeksvragen en analyses. Er werd bijvoorbeeld weinig informatie gegeven over de behandelingen, die mogelijk gepaard gaan met een verhoogd kankerrisico, in de controlegroep. Daarnaast werd er geen afzonderlijke analyse uitgevoerd voor IL-inhibitoren en het betrof een meta-analyse van heterogene studies. Er zijn meer gegevens nodig om een uitspraak te kunnen doen over een kankerrisico door het gebruik van IL-inhibitoren bij patiënten met psoriasis.

Bronnen

- 1 Bilal J, Berlinberg A, Riaz IB, et al. Risk of Infections and Cancer in Patients With Rheumatologic Diseases Receiving Interleukin Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2(10):e1913102. Published 2019 Oct 2.
- 2 Vaengebjerger S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156(4):421-429.
- 3 Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy* 2015;17(1), 212.

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.

