

Late complicaties na allogene stamceltransplantatie bij volwassenen

Late effects after allogeneic stem cell transplantation in adults

Auteurs C. Huisman, O. Visser en L.F. Verdonck

Trefwoorden allogene stamceltransplantatie, hematopoëtische celtransplantatie, langetermijncomplicaties, late effecten

Key words allogeneic stem cell transplantation, hematopoietic cell transplantation, late complications, late effects

Samenvatting

Steeds meer patiënten kennen een langdurige overleving na allogene stamceltransplantatie (allo-SCT). Aandacht voor complicaties die pas langere tijd na allo-SCT ontstaan, is cruciaal voor deze patiëntengroep. Chronische graft-versus-hostziekte en immuundisfunctie kunnen lang na allo-SCT invloed hebben. Daarnaast leiden effecten op endocriene functies tot langdurige nadelige gevolgen. Bovendien bestaat er een risico op cardiale, pulmonale, renale en neurologische complicaties. Oogheelkundige gevolgen komen vaak voor, evenals ijzerstapeling. Tot slot dient men alert te blijven op het ontstaan van secundaire maligniteiten. Dit artikel biedt een overzicht van de langetermijncomplicaties die na een allo-SCT kunnen optreden en aanbevelingen voor het routinematige onderzoek bij deze patiëntengroep.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:188-97)

Summary

An increasing number of patients now survive long-term following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Routine long-term follow-up should be focused on late, treatment-related effects. Chronic graft-versus-host disease and immune dysfunction can have great impact long after HSCT. Endocrine function can be impaired and have long-lasting effects. Patients are at increased risk of cardiac, pulmonary, renal and neurological complications. Ophthalmologic effects and iron overload frequently occur. Finally, secondary malignancies are a major adverse outcome of HSCT. Here we describe late complications of HSCT and provide recommendations for screening and preventive practises.

Inleiding

Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allo-SCT) heeft zich bewezen als een effectieve behandeling voor patiënten met leukemie, lymfomen en ook niet-maligne ziektes. Het aantal patiënten dat na een allo-SCT langdurig overleeft zonder de oorspronkelijke ziekte, neemt toe. Aandacht voor complicaties die pas langere tijd na de allo-SCT ontstaan, is in deze patiëntengroep cruciaal.

Een grote retrospectieve studie liet zien dat patiënten die 2 jaar na een allo-SCT ziektevrij zijn, bijna 90%

kans hebben om 5 jaar later in leven te zijn.¹ Hun uiteindelijke levensverwachting ligt echter wel ongeveer 25% lager dan in de algemene populatie.² De belangrijkste doodsoorzaken onder deze patiënten zijn late recidieven en chronische graft-versus-hostziekte (cGVHD), maar ook infecties in de aan- of afwezigheid van GVHD, secundaire maligniteiten en orgaanfalen dragen bij aan late mortaliteit na allo-SCT. Daarnaast zijn deze late effecten vaak bepalend voor het psychosociaal welbevinden. In het algemeen wordt in de eerste 3 jaar na allo-SCT een geleidelijke toename gezien van de kwaliteit van

leven, waarbij bij ouderen eerder fysieke beperkingen op de voorgrond staan en jongeren vaker op sociaal gebied problemen ervaren.³

Jongere patiënten die niet worden beperkt door cGVHD, hebben 5 jaar na allo-SCT in het algemeen een goede 'performance'-score en slagen erin sociaal te re-integreren.^{4,5} Desondanks doen zich bij langetermijnoverlevenden meer medische en psychosociale problemen voor, evenals fysieke beperkingen, zoals vermoeidheid.⁶

In dit artikel geven wij een overzicht van de langetermijncomplicaties die na een allo-SCT kunnen optreden. Daarbij wordt ook ingegaan op cGVHD en immuundisfunctie, die weliswaar in een vroegere fase na allo-SCT ontstaan, maar lang daarna invloed kunnen hebben. Aangevend dient te worden dat vanuit de meeste onderzoeken die verricht zijn naar late effecten na allo-SCT, myeloablatieve conditionering betreffen. Over de langetermijncomplicaties na niet-myeloablatieve regimes is veel minder bekend. Daarnaast doen wij aanbevelingen voor het routinematige onderzoek bij deze patiëntengroep.

Chronische graft-versus-hostziekte (GVHD)

GVHD is de belangrijkste complicatie na allo-SCT. GVHD is een zeer complexe reactie waarvan de pathofysiologie nog niet geheel is opgehelderd. Het is niet de bedoeling van dit artikel om hier diep op in te gaan. Bekend is dat de T-lymfocyten van de donor, reagerend op antigeenpresenterende cellen van de patiënt, een centrale rol spelen in het ontstaan van acute GVHD (aGVHD). Maar andere immuuncompetente cellen van zowel donor als patiënt en hun cytokines spelen eveneens een rol.⁷ Het mechanisme van chronische GVHD (cGVHD) is nog onduidelijker. Ook hier staan donor T-lymfocyten centraal, maar er bestaat daarbij ook een vorm van auto-immuniteit.⁸ Hoewel GVHD de belangrijkste oorzaak is van lichamelijke problemen en overlijden van de allo-SCT-patiënt, draagt met name cGVHD ook bij aan het graft-versus-ziekte-effect dat het uiteindelijke doel van allo-SCT is.⁹

Voorheen werd elke uiting van GVHD optredend vanaf dag 100 na transplantatie chronisch genoemd, ook indien de klinische verschijnselen niet te onderscheiden waren van of beter pasten bij de acute vorm. Door ontwikkelingen zoals niet-myeloablatieve conditionering, gebruik van perifere stamcellen in plaats van beenmerg als stamcelbron en langduriger inzet van immuunsuppressiva zijn deze definities

praktisch minder bruikbaar. Klassieke aGVHD kan ook na meer dan 100 dagen optreden ('late-onset'-aGVHD) en er bestaat een overlappende situatie, waarbij zowel verschijnselen van acute als chronische GVHD tegelijkertijd kunnen voorkomen.

De National Institutes of Health Consensus Meeting heeft in 2005 nieuwe diagnostische criteria vastgelegd voor cGVHD. Hierbij wordt ook het onderscheid tussen chronische en acute GVHD beter gedefinieerd.¹⁰

Na vaststelling van de diagnose cGVHD is een klinisch puntenstelsel aanbevolen om te beschrijven in welke mate de betrokken organen zijn aangetast (mild, matig, ernstig). Ook zijn 'performance'-status en kwaliteit van leven als parameters opgenomen.

Weefsels en organen die het meest frequent betrokken zijn bij cGVHD zijn huid en slijmvliezen, ogen, maag-darmstelsel, lever en long, en minder frequent spieren, gewrichten en tractus urogenitalis. cGVHD kan in 1 specifiek, maar ook in diverse combinaties van organen optreden. De incidentie van cGVHD wordt wisselend beschreven, en varieert van 20 tot 75%. Dit is afhankelijk van het eerder ontwikkeld hebben van aGVHD, de leeftijd van de patiënt, donortype (verwant of onverwant), conditioneringsregime, soort stamcellen (perifeer bloed, beenmerg, navelstreng) en bewerking van het transplantaat (T-celdepletie of niet). De patiënt met cGVHD is ernstig immuungecompromitteerd en infecties zijn dan ook de belangrijkste oorzaak van overlijden.

Immuundisfunctie en infecties

De oorspronkelijke ziekte van de patiënt, chemotherapeutische behandelingen, conditionering voor transplantatie, immuunsuppressieve medicatie na dien, eventuele cGVHD en de hiervoor ingestelde behandeling hebben alle grote impact op de functie van het immuunsysteem.

Immuunrestitutie na allo-SCT kent verschillende fases.¹¹ De aangeboren (of 'innate') immuniteit betreft 'natural killer' (NK)-cellen, monocyten/macrofagen en granulocyten en deze herstellen kwantitatief meestal binnen weken na transplantatie, maar functioneren initieel vaak minder. Herstel van de zogenoemde verworven (of adaptieve) immuniteit duurt veel langer. In het algemeen herstellen eerst CD8⁺-T-cellen, met vaak hoognormale waardes 2-8 maanden na transplantatie. Het T-celrepertoire is dan echter beperkt. Vervolgens neemt het aantal B-cellen in het eerste jaar toe en uiteindelijk ook het aantal CD4⁺-T-cellen. De B- en vooral T-celfunctie

kan tot jaren na de allo-SCT verminderd zijn en herstel wordt vertraagd door het matig tot slecht functioneren van de thymus op volwassen leeftijd.

De snelheid en mate van herstel van de verschillende lymfocytensubsets worden bepaald door meerdere factoren, zoals leeftijd van de patiënt en het al dan niet optreden van GVHD. Zelfs patiënten die een korte periode van steroidgevoelige GVHD doormaken, hebben een duidelijk verminderd herstel van B-celfunctie op langere termijn in vergelijking met patiënten die geen GVHD hebben gehad. Maar ook patiënten zonder doorgemaakte GVHD dienen minstens het eerste jaar na allo-SCT als immunogecompromitteerd beschouwd te worden. Herstel van volledige humorale immunocompetentie vereist immers niet alleen een adequate pool van naïeve maar ook van geheugen-B-cellen. Deze ontstaat pas na blootstelling aan pathogenen of door vaccinatie en vereist tevens hulp van CD4⁺-T-cellen.¹² Bepaling van het aantal CD4⁺-cellen en immuunglobuline-subklassen kunnen behulpzaam zijn bij het inschatten van de immunofunctie.

Het risico op infecties wordt vooral bepaald door de lengte van het tijdbestek na allo-SCT en aanwezigheid van GVHD. Endogene virusreactivaties treden meestal in het eerste jaar na allo-SCT op. Varicella zoster-reactivaties kunnen echter tot veel later na transplantatie ontstaan en behoeven snelle behandeling om het risico op disseminatie en postherpetische pijn te beperken. Langdurige profylaxe met valaciclovir is geïndiceerd bij patiënten met cGVHD. Door langdurige deficiënties van immuunglobulinesubklassen, slechte opsonisatie en verminderde reticulo-endotheliale functie (onder andere functionele asplenie) hebben vooral patiënten met cGVHD een verhoogd risico op infecties door gekapselde bacteriën, zoals *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* en *Capnocytophagus* species.¹³ Antimicrobiële profylaxe dient hierop gericht te zijn. Minimaal 1 jaar na allo-SCT en bij voorkeur bij een zo laag mogelijke dosis immunosuppressie dient een revaccinatieschema gestart te worden (difterie, tetanus en polio, *Haemophilus influenzae* type B, pneumococcon-polysaccharide-eiwitconjugaat en meningococcon-polysaccharide type C). Aangevoerd is dat een adequate antilichaamrespons gemeten kan worden.¹⁴ Tevens dient vanaf een half jaar na allo-SCT jaarlijks vaccinatie tegen influenza plaats te vinden.

Van de late parasitaire infecties zijn met name *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) en *Toxoplasma gondii*-infecties van belang. Profylaxe met co-trimoxazol is

uiterst effectief, maar wordt soms aangepast in verband met mogelijke bijwerkingen. Er wordt dan vaak gekozen voor pentamidineverlevingen. Het is van belang dat men zich realiseert dat deze vorm van PCP-profylaxe inferieur is aan co-trimoxazol en geen bescherming geeft tegen *Toxoplasma*-reactivaties. Deze ontstaan bij patiënten die seropositief zijn voor *Toxoplasma* en langdurig immunosuppressie gebruiken.¹⁵ Na het beëindigen van immunosuppressieve therapie bij cGVHD bestaat nog langdurige T-cel-disfunctie en profylaxe dient dan ook niet direct gestaakt te worden.¹⁶ Een praktische leidraad kan zijn om profylaxe te continueren totdat een volledig revaccinatieprogramma doorlopen is en CD4⁺-cellen >200 x 10⁶/l zijn.

Late schimmelinfecties treden bijna alleen op bij patiënten die langdurig behandeld worden voor cGVHD met corticosteroiden. Antifungale profylaxe met posaconazol kan effectief zijn bij hoge dosis corticosteroiden.^{16,17}

Endocriene complicaties

Zoals eerder in dit tijdschrift is beschreven, kan totale lichaamsbestraling ('total body irradiation'; TBI) als onderdeel van het conditioneringsschema leiden tot schildklierfunctiestoornissen, met name (subklinische) hypothyreoïdie.¹⁸ De incidentie varieert van 2-15%, waarbij subklinische hypothyreoïdie voorkomt bij tot 30% van de patiënten. Het risico op schildklierfunctiestoornissen neemt toe bij een hogere dosis TBI en zal dus vaker optreden na myeloablatieve conditionering.

Allo-SCT-gerelateerde osteoporose komt het meest, maar zeker niet exclusief, voor bij patiënten die behandeld zijn met corticosteroiden of vrouwen met prematuur ovariëel falen. Ook het gebruik van ciclosporine en vermindering van spiermassa zijn risicofactoren. Osteopenie ontstaat in 50-60% van de patiënten en osteoporose in 20%.¹⁹ De verandering van botdichtheid lijkt een dynamisch proces te zijn met een sterke afname gedurende de eerste 6 maanden na allo-SCT en een langzame toename daarna.²⁰ Zulke snelle veranderingen van botmassa kunnen waarschijnlijk aanleiding geven tot verstoring van de microarchitectuur, zodat ook bij een langzaam herstel van de botdichtheid rekening gehouden moet worden met een verhoogd risico op fracturen. In een groep van 104 patiënten was 3 jaar na allo-SCT bij 10,6% een niet-traumatische fractuur en bij 9,6% avasculaire femurkopnecrose opgetreden.²¹ Na myeloablatieve conditionering treedt bijna altijd

gonadale disfunctie en infertiliteit op. Mannen behouden hierbij meestal normale serumspiegels van testosteron en luteïniserend hormoon. Bij vrouwen ontstaan verhoogde waardes follikel stimulerend en luteïniserend hormoon en anovulatie.²² Dit draagt tevens bij aan vroegtijdige osteoporose.

Ook het seksueel functioneren verandert na allo-SCT. Hoewel de sterkste afname in seksuele activiteit de eerste 6 maanden na allo-SCT gerapporteerd wordt, houdt 80% van de vrouwen en 46% van de mannen na 5 jaar seksuele problemen. Dit is duidelijk hoger dan in een gematchte controlegroep.²³

Cardiale complicaties

In een grote groep van langetermijnoverlevenden na allo-SCT overleed 3% voortijdig aan cardiale toxiciteit.²⁴ Late cardiale gevolgen zijn enerzijds bepaald door het gebruik van anthracyclines (cardiomyopathie) en mediastinale radiotherapie (restrictieve cardiomyopathie met soms als enige uiting een lichte aorta-insufficiëntie, late pericarditis en vasculaire schade).^{24,25} Anderzijds bestaat er een verhoogd risico op hart en vaatziekten, zoals cerebrovasculair accident, coronairlijden en perifeer arterieel vaatlijden (cumulatieve incidentie 6-7,5% na 15 jaar).^{26,27} Hieraan draagt endotheelschade, geïnduceerd door chemotherapie en al dan niet TBI, bij. Maar ook het langdurig gebruik van immuunsuppressiva, endocriene veranderingen (zoals prematuur ovarieel falen bij vrouwen) en verminderde beweging spelen een rol. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat endotheelcellen van de patiënt target kunnen zijn van alloreactieve donor cytotoxische T-lymfocyten en cGVHD tot endotheelschade en afname van microvasculatuur kan leiden.²⁸ Ook kan in het kader van cGVHD pericardeffusie optreden en kan het hart zelf doelorgaan zijn van cGVHD met bijvoorbeeld bradycardieën.²⁹

Door de lange latentietijd tussen initiële vasculaire schade en het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen, dient er rekening mee gehouden te worden dat deze problemen zich ook decennia na allo-SCT kunnen manifesteren. Omdat de kans op hart- en vaatziekten het grootst is bij patiënten die roken of lijden aan hypertensie, diabetes mellitus, dyslipidemie, overgewicht of inactiviteit (cumulatieve incidentie na 15 jaar tot 17%) is het dan ook zaak om aandacht te besteden aan bijkomende, beïnvloedbare cardiovasculaire risicofactoren en deze optimaal te behandelen.²⁷

Pulmonale complicaties

Pulmonale complicaties bij langetermijnoverlevenden na allo-SCT kunnen infectieus maar ook niet-infectieus van aard zijn. De incidentie van niet-infectieuze pulmonale complicaties is na myeloablatieve allo-SCT hoger (+/-15%) dan na niet-myeloablatieve allo-SCT (5-10%).^{30,31} Acute GVHD speelt een rol in het ontstaan hiervan.³² Roken is een belangrijke risicofactor en dient dan ook krachtig afgeraden te worden.

Tot de groep van niet-infectieuze complicaties behoren bronchiolitis obliterans (BO) en bronchiolitis obliterans met organiserende pneumonie (BOOP, ook wel cryptogene organiserende pneumonie genoemd). Deze beelden kunnen 3 maanden tot ongeveer 2 jaar na allo-SCT ontstaan en komen vrijwel alleen voor bij patiënten met cGVHD. Een typisch pathologisch substraat, zoals epitheliale apoptose, is echter niet aangetoond.

BO is een specifieke ontsteking van de kleine luchtwegen en presenteert zich als een obstructief longbeeld, met dyspneu en hoesten, maar zonder koorts of infiltratieve afwijkingen. Diagnostische criteria zijn:

1. geforceerd expiratoir volume ('forced expiratory volume'; FEV₁)/geforceerde vitale capaciteit ('forced vital capacity'; FVC) <0,7 en FEV₁ <75% van voorspeld;
2. airtrapping, verdikking van kleine luchtwegen of bronchiëctasiën op hoogresolutie-CT-scan van de thorax;
3. en uitsluiten van een infectieuze oorzaak.¹⁰

In tegenstelling tot BO is er bij BOOP sprake van een restrictieve longfunctiestoornis (verlaagde totale longcapaciteit en diffuse longcapaciteit voor koolmonoxide, normale FEV₁) en infiltratieve afwijkingen. Een longfunctie bepaald voor transplantatie is vaak van grote waarde bij het interpreteren van afwijkingen na allo-SCT. De prognose van BO is somber: de mortaliteit is maar liefst 60%.³³ Het beloop van BOOP is wat minder ongunstig, bij 60% treedt respons op behandeling op.³⁴

Het idiopathisch pneumoniesyndroom wordt gekenmerkt door uitgebreide alveolaire schade (multilobaire infiltraten, tekenen van pneumonie, zoals koorts of hoesten en een nieuwe restrictieve longfunctiestoornis, danwel verlaagde alveolo-arteriële-zuurstofgradiënt in afwezigheid van een infectie (bronchoalveolaire lavage-negatief voor micro-organismen, geen reactie op antibiotica).³⁵ Deze complicatie treedt met name de eerste 3 maanden na allo-SCT op, maar kan zich ook later manifesteren

Tabel 1. Aanbevelingen voor langetermijncontrole na allogene stamceltransplantatie.

Onderzoek	Preventie/therapie
graft-versus-hostziekte	
aandacht voor huid, orofarynx, ogen, longen, spieren/gewrichten, tractus digestivus, genitalia, leverwaarden	<ul style="list-style-type: none"> - zo nodig verwijzen voor consult naar gericht specialisme, fysiotherapeut of diëtiste - routinematige controle door tandarts - instellen immuunsuppressieve behandeling
immuundisfunctie/-infecties	
routinematig	<ul style="list-style-type: none"> - profylaxe varicella zoster, gekapselde bacteriën, <i>Pneumocystis jiroveci</i> en <i>Toxoplasma gondii</i> - revaccinatie; voor staken profylactische antimicrobiële therapie CD4⁺ bepalen (zie tekst voor details)
bij recidiverende infecties: immuunglobulines bepalen	bij immuunglobuline G <2 g/l immuunglobuline-substitutie
endocrien	
bij ♀ <45 jaar: follikelstimulerend hormoon 2x bepalen en oestradiol	hormoonsubstitutie bij prematuur ovarieel falen: <ul style="list-style-type: none"> - uterus in situ: oestrogeen/progestageen - geen uterus: progestageen
na 1 jaar: dexascan	<ul style="list-style-type: none"> - indien osteoporose: start bisfosfonaat gedurende 5 jaar - indien afwijkend, maar geen behandelingsindicatie: herhalen na 2 jaar
na 1 jaar: thyroïdstimulerend hormoon, fT4; jaarlijks herhalen	indien hypothyreoïdie: start suppletie
cardiaal	
cardiovasculaire risicofactoren (glucose, bloeddruk, lipiden, roken, overgewicht, activiteit); jaarlijks herhalen	<ul style="list-style-type: none"> - bij herhaalde nuchtere glucose >6,6 mmol/l, en/of steroid-geïnduceerde diabetes mellitus, postprandiale metingen (leeftijdsafhankelijk grenzen) en zo nodig start behandeling diabetes mellitus - streef naar systolische bloeddruk <140 mm Hg; bij gebruik van ciclosporine is calciumantagonist de eerste keus - streef naar low-densitylipoproteïne-cholesterol <2,5 mmol/l; bij gebruik van ciclosporine is pravastatine de eerste keus - ontmoedig roken sterk, wijs op belang gewichtsreductie en lichaamsbeweging
pulmonaal	
indien symptomen, longfunctieonderzoek, hoogresolutie-CT-scan van de thorax	afhankelijk van diagnose; ontmoedig roken sterk
renaal	
kreatinine, bloeddruk; jaarlijks herhalen	streef naar systolische bloeddruk <140 mm Hg; indien verhoogd, controle (micro-)albuminurie
secundaire maligniteiten	
- jaarlijks volledig lichamelijk onderzoek, met speciale aandacht voor huid, schildklier en mammae	ontmoedig roken sterk

Tabel 1. Aanbevelingen voor langetermijncontrole na allogene stamceltransplantatie (vervolg).

Onderzoek	Preventie/therapie
<ul style="list-style-type: none"> - indien totale lichaamsbestraling: vanaf 5 jaar na allo-SCT per 2 jaar X-thorax en bij ♀ mammografie - aandacht voor dentitie en jaarlijkse controle door tandarts - aandacht voor defaecatieveranderingen en laagdrempelig coloscopie 	
oogheelkundig	
standaard oogheelkundig consult na 2 jaar	
ijzerstapeling	
na 1 jaar ferritine, ijzerverzadiging, bilirubine en leverenzymen, jaarlijks herhalen	<ul style="list-style-type: none"> - bij ferritine >1.000 µg/l start flebotomieën, bij anemie en laag serum erythropoëtine met ondersteuning van erythropoëtine; tweede keus: ijzerchelatietherapie (laat zich slecht combineren met ciclosporine) - streefgehalte ferritine <200 µg/l - bij sterk verhoogde ijzerverzadiging tevens DNA-diagnostiek naar erfelijke hemochromatose
neurologisch	
bij symptomen verwijzen naar neuroloog	

in de vorm van een interstitiële pneumonitis. De behandeling bestaat eveneens uit corticosteroiden en de mortaliteit is hoog (60%).³⁶

Renale complicaties

Allo-SCT-patiënten hebben, voornamelijk door het veelvuldig gebruik van nefrotoxische medicatie, een verhoogd risico op een verminderde nierfunctie. Een recente retrospectieve studie liet zien dat de incidentie van chronische nierinsufficiëntie (gedefinieerd als glomerulaire filtratie-rate <60 ml/min/1,73 m²) na een myeloablatieve allo-SCT 23% is; tweemaal zo hoog als in een vergelijkbare leeftijdsgroep in de algehele bevolking.³⁷ Progressie naar dialyseafhankelijkheid ontstond bij 3% van de patiënten, in alle gevallen als eindstadium van een allo-SCT-nefropathie, een syndroom dat binnen het eerste jaar na allo-SCT optreedt en bestaat uit nierinsufficiëntie, hypertensie en anemie. Bij patiënten die een niet-myeloablatieve conditionering kregen, was de incidentie van chronische nierinsufficiëntie lager.³⁸ Het risico op het ontwikkelen van chronische nierinsufficiëntie is groter bij het bestaan van een pre-existente (lichte) nierfunctiestoornis, bij vrouwen

en bij oudere patiënten. Daarnaast kan een nefrotisch syndroom, meestal membraaneuze glomerulonefritis, een uiting zijn van cGVHD.³⁹

Secundaire maligniteiten

Late mortaliteit na allo-SCT wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt door secundaire maligniteiten. Hieraan dragen zowel cytotoxische therapie ter voorbereiding op de allo-SCT, als ernstige immunodeficiëntie daarna bij. In de jaren 90 van de vorige eeuw werd dit probleem in kaart gebracht door grote studies onder patiënten die een myelo-ablatieve allo-SCT hadden ondergaan. Na 15 jaar had zich bij 6,7 tot 12,8% van de patiënten die langer dan 1 jaar overleefden, een solide maligniteit ontwikkeld: 2,7 keer vaker dan in de algehele en 3,8 keer vaker dan in een leeftijdsgematchte controlegroep.^{40,41} Dit is onlangs bevestigd in een vervolgstudie.⁴² Het optreden van cGVHD, hogere leeftijd en radiotherapie op jongere leeftijd zijn ongunstige factoren. Of het risico lager is na niet-myeloablatieve allo-SCT, is nog niet bekend.

Uit deze studies komt naar voren dat het relatieve risico het hoogst is bij maligniteiten die de huid

betreffen (zowel basaalcelcarcinoom als plaveiselcelcarcinoom en melanoom), gevolgd door lokalisaties in de mondkeelholte, schildklier, bot/wekedelen en centraal zenuwstelsel. Deze manifestaties zijn vaak gerelateerd aan cGVHD of schade geïnduceerd door de conditionering voorafgaand aan de allo-SCT. Zo kan TBI niet alleen leiden tot hypothyreoïdie, maar geeft het ook een verhoogd risico op schildkliercarcinomen. Deze zijn dan meestal van het papillaire type, waarbij vroege detectie van groot belang is voor de curatiekans. Het relatieve risico op maligniteiten van de mondkeelholte is 2,8 bij patiënten met cGVHD en neemt toe naarmate langer immuunsuppressie gebruikt wordt (tot 6,2 indien >2 jaar immuunsuppressieve therapie). Het gebruik van azathioprine komt het meest ongunstig naar voren.⁴³ Uiteraard dient men ook alert te blijven op de ontwikkeling van maligniteiten met een sowieso hoge incidentie, zoals darm-, mamma-, long- en prostaatcarcinomen. Hoewel bijvoorbeeld het risico op mammacarcinomen gering verhoogd is bij vrouwen na allo-SCT, neemt de incidentie fors toe indien zij behandeld zijn met TBI (cumulatieve incidentie na 25 jaar 17%, hazard ratio 4,0).⁴⁴

Meerdere casus zijn beschreven van patiënten die na allo-SCT acute myeloïde leukemie, acute lymfatische leukemie of chronische myeloïde leukemie ontwikkelden van donororigine, waarbij zich bij de donor geen ziekte openbaarde. De incidentie van myelodysplastisch syndroom/leukemie is na allo-SCT echter niet opvallend hoog.⁴⁵ Omdat posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte zich vrijwel altijd binnen het eerste jaar na allo-SCT manifesteert, wordt deze complicatie in dit overzicht niet verder besproken.

Overige complicaties

Oogheelkundig

Cataractvorming is de meest voorkomende complicatie van TBI en treedt na 10 jaar op bij tot 80% van de patiënten die met een ongefractioneerde hoge dosis TBI behandeld zijn.^{46,47} Het risico is kleiner bij gefractioneerde en/of lagere dosis TBI. Keratoconjunctivitis sicca is eveneens een frequent gevolg van allo-SCT en kan ook optreden bij patiënten die geen verdere manifestaties van cGVHD hebben. Daarnaast kan een verminderde traanproductie optreden, evenals steriele conjunctivitis en epitheliale defecten of ulceratie van de cornea.¹⁶

IJzerstapeling

Veel patiënten zijn voorafgaand aan de allo-SCT al

intensief behandeld en hebben veel bloedtransfusies gekregen. Het is bekend dat ijzerstapeling voorafgaand aan allo-SCT geassocieerd is met een verminderde overleving, met name bepaald door een hogere incidentie van ernstige infecties.⁴⁸⁻⁵⁰ Daarnaast kan ijzerstapeling op lange termijn leiden tot chronisch lever- en hartfalen. Zodra een stabiele situatie is ontstaan na allo-SCT, is het dan ook belangrijk om tijdig te bepalen of er sprake is van ijzerstapeling. Het ferritinegehalte is hiervoor een sensitieve maar geen specifieke maat. Zo nodig kunnen ijzerkleuring in het beenmerg en leverijzerconcentratie vastgesteld met MRI aanvullende informatie geven. Gezien de hoge incidentie van erfelijke afwijkingen die kunnen leiden tot hemochromatose dient bij een hoge ijzerverzadiging DNA-diagnostiek naar de Cys282Tyr- en His63Asp-mutatie verricht te worden. Van belang is persisterende leverenzymstoornissen niet altijd toe te schrijven aan cGVHD, maar ook aan ijzerstapeling te denken. Een leverbiopt is daarvoor vereist.⁵¹

Neurologisch

Terwijl vroeg na allo-SCT optredende neurologische complicaties vaak gerelateerd zijn aan het gebruik van ciclosporine danwel andere medicamenten, is veel minder bekend over late gevolgen. Studies behelzen slechts beperkte groepen patiënten en tonen cerebrovasculaire accidenten en infecties in het centrale zenuwstelsel als meest frequente niet-medicamenteuze problemen.^{52,53} Metabole encefalopathie kan echter ook in deze latere fase een rol spelen en wordt vaker gezien bij allo-SCT van niet-verwante en 'mismatched'-familiedonoren.⁵⁴ Onlangs is een groep van bijna 200 patiënten na niet-myeloablatieve allo-SCT geëvalueerd. De cumulatieve incidentie van neurologische complicaties bedroeg na 4 jaar 14%, waarbij de later optredende ziektebeelden bestonden uit cerebrovasculaire accidenten, meningoencephaliden en neuropathieën.⁵⁵ Een enkele keer is cGVHD zelf de oorzaak van neurologische stoornissen (bewustzijnsvermindering, hemiparese, insulsten).^{56,57}

Aanbevolen langetermijnfollow-up

Het is belangrijk dat patiënten voorafgaand aan de allo-SCT geïnformeerd worden over mogelijke gevolgen op lange termijn. Juist wanneer de risico's op recidief en GVHD naar de achtergrond zijn geraakt, is het vaak confronterend voor de patiënt om zich bewust te worden van langetermijncomplicaties.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Steeds meer patiënten kennen een langdurige overleving na allogene stamceltransplantatie (allo-SCT). Aandacht voor late complicaties na allo-SCT is cruciaal voor deze patiëntengroep.
2. Chronische graft-versus-hostziekte en immuundisfunctie kunnen lang na allo-SCT invloed hebben.
3. Daarnaast bestaat er een risico op endocriene, cardiale, pulmonale, renale, oogheekundige en neurologische complicaties, evenals op ijzerstapeling. Secundaire maligniteiten zijn andere ernstige gevolgen.
4. Het controleonderzoek bij langetermijnoverlevenden na allo-SCT dient systematisch verricht te worden, gericht op preventie en vroege detectie en behandeling van langetermijncomplicaties.

Deze vormen evenwel de belangrijkste reden om patiënten voor onbepaalde termijn onder controle te houden. In *Tabel 1*, op pagina 192 en 193 staan nadere aanbevelingen voor deze controles.

Conclusie

Steeds meer patiënten kennen een langdurige overleving na allo-SCT. Late morbiditeit en mortaliteit worden, naast terugkeer van de oorspronkelijke ziekte, vaak bepaald door cGVHD en andere behandelingsgerelateerde complicaties. Deze treden vaak pas geruime tijd na de allo-SCT op en het is dan ook zaak hier voortdurend alert op te blijven. Het controleonderzoek dient systematisch verricht te worden, gericht op preventie en vroege detectie en behandeling van late complicaties.

Referenties

1. Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1999;341:14-21.
2. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28:1011-6.
3. Wong FL, Francisco L, Togawa K, et al. Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood* 2010;115:2508-19.
4. Duell T, Van Lint MT, Ljungman P, et al. Health and Functional Status of Long-Term Survivors of Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 1997;126:184-92.
5. Gielissen MF, Schattenberg AV, Verhagen CA, et al. Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:595-603.
6. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al. Late effects of

hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol* 2005;23:6596-606.

7. Socie G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood* 2009;114:4327-36.
8. Tivol E, Komorowski R, Drobyski WR. Emergent autoimmunity in graft-versus-host disease. *Blood* 2005;105:4885-91.
9. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813-26.
10. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56.
11. Storek J, Geddes M, Khan F, et al. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Semin Immunopathol* 2008;30:425-37.
12. Mackall C, Fry T, Gress R, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:457-62.
13. Dykewicz C. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139-44.
14. Meerveld-Eggink A, Van der Velden AM, Ossenkoppele GJ, et al. Antibody response to polysaccharide conjugate vaccines after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1523-30.
15. Gea-Banacloche J, Masur H, Arns da Cunha C, et al. Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:489-94.
16. Socie G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373-85.
17. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.
18. Vermaat JM, Smit JW, Eikenboom HC. Subklinische en

- manifeste hypothyreoïdie bij patiënten die bestraling hebben ondergaan. *Ned Tijdschr Hematol* 2008;5:96-101.
19. Weilbaecher KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:165-74.
 20. Schulte CM, Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood* 2004;103:3635-43.
 21. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7:257-64.
 22. Antin JH. Long-Term Care after Hematopoietic-Cell Transplantation in Adults. *N Engl J Med* 2002;347:36-42.
 23. Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, et al. Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years. *Blood* 2008;111:989-96.
 24. Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110:3784-92.
 25. Tichelli A, Bhatia S, Socié G. Cardiac and cardiovascular complications after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008;142:11-26.
 26. Tichelli A, Bucher C, Rovo A, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110:3463-71.
 27. Tichelli A, Passweg J, Wojcik D, et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008;93:1203-10.
 28. Biedermann BC, Sahner S, Gregor M, et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet* 2002;359:2078-83.
 29. Rackley C, Schultz KR, Goldman FD, et al. Cardiac manifestations of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:773-80.
 30. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after non-myeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:2777-85.
 31. Yoshihara S, Tateishi U, Ando T, et al. Lower incidence of bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1195-200.
 32. Huisman C, Van der Straaten HM, Canninga-Van Dijk MR, et al. Pulmonary complications after T-cell-depleted allogeneic stem cell transplantation: low incidence and strong association with acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:561-6.
 33. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:425-34.
 34. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, et al. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003;102:3822-8.
 35. Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, et al. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1601-6.
 36. Crawford SW, Hackman RC. Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1393-400.
 37. Kersting S, Hené RJ, Koomans HA, et al. Chronic kidney disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1169-75.
 38. Kersting S, Verdonck LF. Chronic kidney disease after nonmyeloablative stem cell transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:403-8.
 39. Reddy P, Johnson K, Uberti JP, et al. Nephrotic syndrome associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:351-7.
 40. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997;336:897-904.
 41. Kolb HJ, Socié G, Duell T, et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1999;131:738-44.
 42. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113:1175-83.
 43. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood* 2005;105:3802-11.
 44. Friedman DL, Rovo A, Leisenring W, et al. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. *Blood* 2008;111:939-44.
 45. Adès L, Guardiola P, Socié G. Second malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: new insight and current problems. *Blood Reviews* 2002;16:135-46.
 46. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:661-70.
 47. Deeg HJ, Flournoy N, Sullivan KM, et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: A sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

1984;10:957-64.

48. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109:4586-8.

49. Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:195-204.

50. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:799-805.

51. Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, et al. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated? *Bone Marrow Transplant* 2008;42:461-7.

52. Gallardo D, Ferrà C, Berlanga JJ, et al. Neurologic complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:1135-9.

53. Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, et al. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology* 2003;60:842-8.

54. De Brabander C, Cornelissen J, Smitt PA, et al. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry* 2000;68:36-40.

55. Barba P, Pinana JL, Valarcel D, et al. Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1439-46.

56. Kamble RT, Chang CC, Sanchez S, et al. Central nervous system graft-versus-host disease: report of two cases and literature review. *Bone Marrow Transplant* 2006;39:49-52.

57. Saad AG, Alyea EP, Wen PY, et al. Graft-versus-host disease of the CNS after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2009;27:147-9.

Ontvangen 5 maart 2010, geaccepteerd 28 mei 2010.

Correspondentieadres

Mw. dr. C. Huisman, internist-hematoloog

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Hematologie, F4-224
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Tel.: 020 566 57 85
E-mailadres: c.huisman@amc.uva.nl

Dhr. drs. O. Visser, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie, PK2-BR018
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam

Dhr. dr. L.F. Verdonck, internist-hematoloog

Isala Klinieken
Afdeling Interne Geneeskunde
Dokter van Heesweg 2
8025 AB Zwolle

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.