

Betreft: Handvat immune-checkpoint inhibitors bij niertransplantatie patiënten.

Versie: v7

Datum: 18-11-2022

Auteurs:

- Nefrologie: Raphaël Duivenvoorden, Marije Baas, Luuk B. Hilbrands.
- Longziekte: Michel van de Heuvel
- Oncologie: Marye Boers-Sonderen

Algemeen

Immune-checkpoint inhibitors worden in toenemende mate gebruikt voor de behandeling voor diverse vormen van kanker. Er ontbreken echter goede gegevens over de effectiviteit van deze behandeling bij orgaantransplantatie patiënten en het risico op afstoting van het getransplanteerde orgaan. Voor het afwegen van de voordelen en nadelen van immune-checkpoint inhibitors voor de behandeling van een maligniteit is bij niertransplantatie patiënten overleg tussen de oncoloog/longarts, nefroloog en de patiënt van belang om tot een goede beslissing te komen. Bij het maken van deze afweging zijn er oncologische overwegingen en nefrologische overwegingen. Voor de patiënt zal de belangrijkste overweging zijn: kiezen voor de kans op beste behandeling voor de maligniteit met risico op verlies transplantaat nier (en daarmee start dialyse) of kiezen voor zo goed mogelijk behoud van de transplantaatnier en daarmee het accepteren van een inferieure behandeling van de maligniteit en kortere overleving.

Dit document en bijgevoegde checklist geeft een handvat voor het gezamenlijk met de patiënt maken van deze afweging. Belangrijk is dat beide behandelaren (oncoloog/longarts en nefroloog) onderstaande punten samen voorbereiden alvorens het gesprek met patiënt in te gaan voor een zo optimaal mogelijke informatie voorziening.

Aanspreekpunt voor overleg per specialisme in het Radboudumc

- Nefrologie: Raphaël Duivenvoorden (94386), Marije Baas (93068)
- Longziekte: Michel van de Heuvel (13738)
- Oncologie: Marye Boers-Sonderen (92311)

Oncologische overwegingen

Vragen uit oncologisch perspectief die belangrijk zijn:

- Verwachting dat langdurige levensverwachting wordt gecreëerd met immune-checkpoint inhibitors?
- Welk type immune-checkpoint inhibitors wordt overwogen en is er een therapeutische alternatief?
- Bij welke dosis immunosuppressiva is het zinvol om immune-checkpoint inhibitors te geven?
- Wat is de geschatte oncologische prognose bij behandeling met de immune-checkpoint inhibitors versus behandeling met een alternatieve therapie (bv. chemotherapie, radiotherapie) of geen therapie?

Het is van belang af te wegen wat de toegevoegde waarde is van behandeling met immune-checkpoint inhibitors om voor de patiënt een belangrijk langere levensverwachting te creëren, en of er therapeutische alternatieven zijn. Als immune-checkpoint inhibitors de best beschikbare therapie is waarvan verwacht wordt dat het langdurige overleving zal opleveren, die niet met andere therapie verkregen kan worden, dan zal de balans over het algemeen uitslaan naar het behandelen van de patiënt ook als dit betekent dat er een grote kans bestaat dat

de transplantaatnier verloren gaat. Maar als de verwachte overleving korter is kan de balans anders uitslaan. De te verwachten effectiviteit van immune-checkpoint inhibitors op de tumor kan in deze populatie mogelijk lager zijn dan in de studies die in de algemene bevolking zijn verricht, door het gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva en mogelijke andere factoren. In een systematisch review van case reports en case series, waarbij 73 orgaantransplantatie patiënten werden geïnccludeerd, werd bij behandeling met immune-checkpoint inhibitors bij 27.7% respons van de ziekte waargenomen en bij 56.6% progressie van de ziekte [1]. In een multicenter retrospectieve studie in 69 niertransplantatie patiënten die met immune-checkpoint inhibitors werden behandeld, waarvan de meeste plaveiselcel carcinoom of melanoom hadden, repondeerden respectievelijk 36.4% (plaveiselcel carcinoom) en 40% (melanoom) [2]. Het is lastig deze getallen te interpreteren omdat het patiënten betreft met verschillende soorten maligniteiten, immunotherapie, en typen getransplanteerde organen. Verder is het belangrijk om te overwegen of er een alternatieve behandeling (bv chemotherapie, radiotherapie) is die in een vergelijkbare mate **overlevingswinst** kan geven zonder het risico op afstoting.

Nefrologische overwegingen

Vragen uit nefrologisch perspectief die belangrijk zijn:

- Wat is de Ausgangssituatie van de transplantaatfunctie voorafgaand aan eventuele behandeling met immune-checkpoint inhibitors?
- Wat is het risico op afstoting en eindstadium nierfalen bij behandeling met immune-checkpoint inhibitors?
- Wat is de minimale dosis immunosuppressiva waarop transplantaat functie behouden kan blijven?
- Is er een mogelijkheid voor nierfunctie vervangende therapie als de patiënt eindstadium nierfalen ontwikkelt
- Hoe waardeert de patiënt leven met en zonder dialyse?

Een eerste belangrijke overweging is hoe de Ausgangspositie van de transplantaatfunctie is. Is er een goede transplantaatfunctie waarvan verwacht kan worden dat deze nog lang in stand kan blijven, dan is de impact van immune-checkpoint inhibitors en daarbij mogelijk ontwikkelen van transplantaat falen groter. Is de transplantaatfunctie al slecht en is te verwachten dat op relatief korte termijn eind stadium nierfalen ontstaat, dan zal het behandelen met immune-checkpoint inhibitors en daarbij ontwikkelen van transplantaat falen relatief minder grote consequenties hebben.

Het doel van immune-checkpoint inhibitors is om het immuunsysteem te activeren om zo de anti-tumor respons te versterken. Om de werking hiervan niet in de weg te staan wordt de immunosuppressieve therapie gereduceerd. Hierbij wordt in principe gekozen voor prednison monotherapie. De immunotherapie en het reduceren van immunosuppressiva geven samen een fors risico op afstoting. In een systematisch review van case reports en case series, waarbij 73 orgaantransplantatie patiënten werden geïnccludeerd, werd bij behandeling met immune-checkpoint inhibitors bij 39,8% afstoting waargenomen [1]. Afstoting van transplantaatnieren vond op korte termijn plaats, gemiddeld na 7.3 (+/- 7.9) weken. Risicofactoren voor rejectie zijn kortere duur na transplantatie (<8 jaar), een eerder doorgemaakt afstoting, en het type immune-checkpoint inhibitor (anti-PD-1/PD-L1 of gecombineerd). In een multicenter retrospectieve studie in 69 niertransplantatie patiënten die met immune-checkpoint inhibitors werden behandeld trad bij 42% een acute rejectie op. De mediane tijd tot het optreden van rejectie was 24 dagen [2].

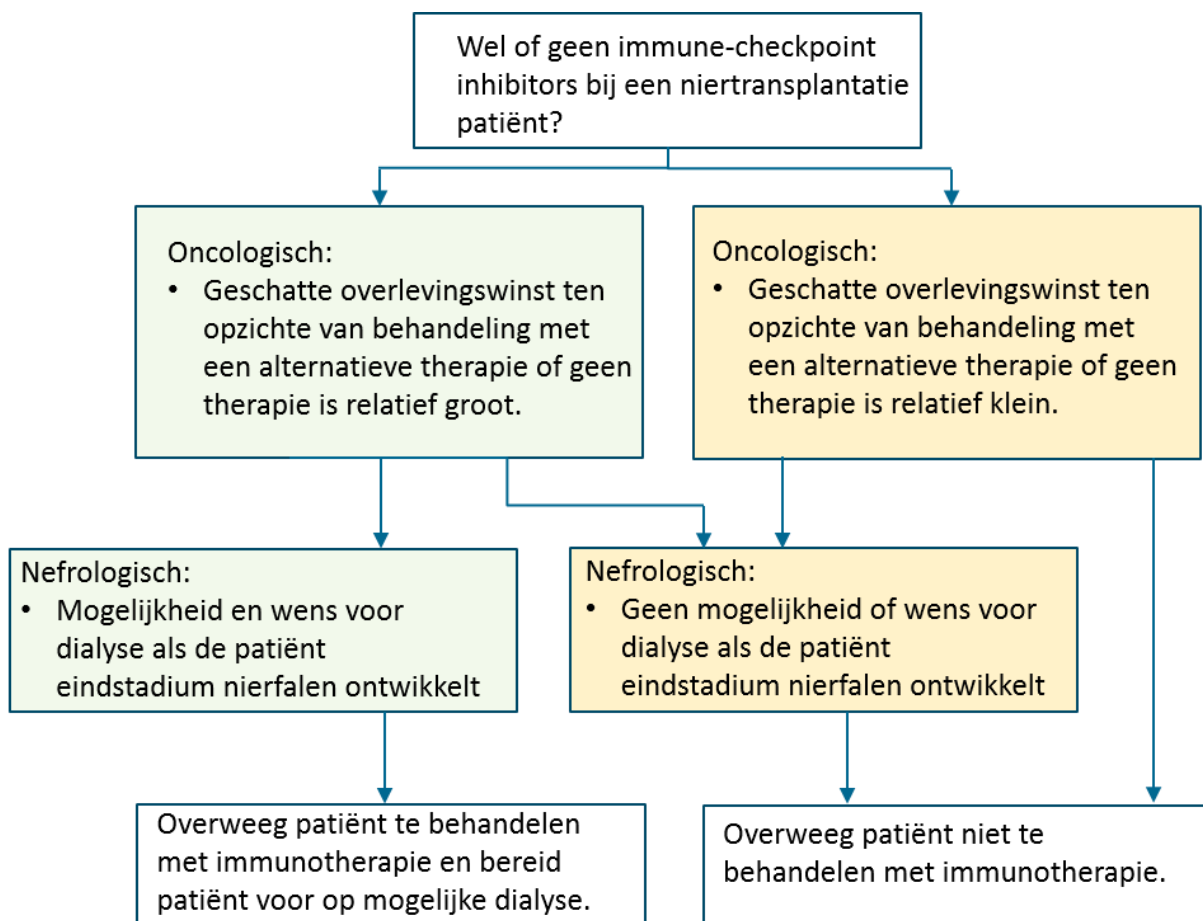
Bij achteruitgang van de nierfunctie is het sterk te overwegen een biopsie te verrichten. Als er afstoting plaatsvindt kan geprobeerd worden dit te behandelen met hoge dosering corticosteroiden. 70% ontwikkelt dan alsnog eindstadium orgaanfalen en hoge dosering steroïden zal waarschijnlijk de immune-checkpoint inhibitors minder effectief maken. Differentiaal diagnostisch kan bij verdenking op type 1a of 1b cellulair rejectie nog gedacht worden aan een tubulo-interstiële nefritis als bijwerking van de immune-checkpoint inhibitors, waarbij steroïden effectief zouden kunnen zijn. Bij een zeer ernstige rejectie zou je steroïden achterwege kunnen laten gezien het verwachte gebrek aan effect en overgaan tot transplantectomie.

Gezien het hoge risico op snelle afstoting en eindstadium nierfalen is het van belang vooraf te evalueren of dialyse een reële optie is. Dialyse kan om medische redenen (vaattoegang, mogelijkheid voor peritoneaal dialyse,

comorbiditeit, korte levensverwachting, cognitieve stoornissen, etc...) of patiënt redenen (wens niet meer te dialyseren) soms geen reële optie zijn. Indien peritoneale dialyse de eerste keus van nierfunctie vervangende behandeling zou zijn, moet er ook een mogelijkheid voor een goede vaattoegang zijn omdat er een grote kans is dat er een transplantectomie moet plaatsvinden waarbij peritoneum letsel/lekkage een reële complicatie is en er tijdelijk op hemodialyse overgegaan moet kunnen worden. Als er geen mogelijkheid is te dialyseren zullen immune-checkpoint inhibitors over het algemeen geen goede behandeloptie zijn, omdat dit bij een aanzienlijk deel van de patiënten zou leiden tot eindstadium nierfalen met verkorting van de levensduur als gevolg.

Referenties

1. Thibaut d'Izarny-Gargas et al. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. *Am J Transplant.* 2020;20:2457–2465.
2. Murakami et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int.* 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.015>



Oncologische overwegingen	
Type immune-checkpoint inhibitor dat wordt overwogen	<ul style="list-style-type: none"> ○ ...
Verwachte oncologische effectiviteit van de immune-checkpoint inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> ○ Geschatte overlevingswinst is relatief groot, en wordt geschat op ... maanden/jaren. ○ Geschatte overlevingswinst is relatief klein, en wordt geschat op ... maanden.
Is er een therapeutische alternatief met vergelijkbare effectiviteit?	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ja, namelijk ... ○ Nee
Nefrologische overwegingen	
Uitgangssituatie van de transplantaatfunctie voorafgaand aan eventuele behandeling met immunotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ○ Goede / redelijke transplantaatfunctie waarvan verwacht kan worden dat deze nog enige tijd zal blijven functioneren, namelijk ... jaren. ○ Slechte transplantaatfunctie waarvan verwacht kan worden dat deze niet lang zal functioneren, namelijk ... maanden/jaren.
Risico op afstoting en eindstadium nierfalen bij behandeling met immune-checkpoint inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> ○ Op basis van bestaande literatuur wordt dit geschat rond de ... % [rond de 40%, of >40% bij additionele risico factoren]
Dialyse is om medische redenen mogelijk	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nee, omdat ... (bv. vaattoegang, mogelijkheid voor peritoneaal dialyse, comorbiditeit, korte levensverwachting, cognitieve stoornissen, etc...)
Patiënt heeft de wens te dialyseren indien nodig	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nee
Immunosuppressiva die worden gegeven indien behandeling met immune-checkpoint inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> ○ Prednison 10mg ○ Anders, namelijk ...