

# Revmatické nežádoucí účinky imunoterapie nádorových onemocnění inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí

**Radoslav Roman**

II. interní klinika, oddělení revmatologie, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

Inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí (immune checkpoint inhibitors – ICI) mají své uplatnění v léčbě řady nádorových onemocnění. Jejich dobré protinádorové působení je však spojeno s častým rozvojem nežádoucích účinků. Postižen může být prakticky jakýkoliv orgán. V článku jsou shrnuty časté, ale i ty méně časté revmatické nežádoucí účinky nádorové imunoterapie a jejich léčba.

**Klíčová slova:** inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí, revmatické imunitně podmíněné nežádoucí účinky, léčba.

## Rheumatic side effects of cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors

Immune checkpoint inhibitors (ICI) are effective in therapies for many neoplasias. However, their great antitumor response is frequently associated with adverse events development. Any organ can be affected. The review summarizes the common and also the less frequent rheumatic immune-related adverse effects due to cancer immunotherapy and their management.

**Key words:** immune checkpoint inhibitors, rheumatic immune-related adverse events, management.

## Úvod

Inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí (ICI) jsou monoklonální protilátky blokující signály mezi T-lymfocyty, APC buňkami (antigen prezentujícími buňkami) a nádorovými buňkami. Svého účinku dosahují působením na specifické receptory nacházející se na povrchu zmiňovaných buněk (1). Mezi tyto receptory patří: CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PDL1 (programmed cell death-ligand 1), PD1 (programmed cell death 1) (2). Blokadou CTLA4 receptoru nedojde k vzájemnému působení s CD80/86 receptorem na povrchu APC buněk, což má za následek trvalou aktivaci T-lymfocytů. Anti-PD1 a anti-PDL1 protilátky navozují imunitní odpověď tím, že nedovolí nádorovým buňkám T-lymfocyty deaktivovat (1). Výsledkem je dobrá protinádorová odpověď a zároveň i častý rozvoj nežádoucích účinků (immune related adverse events – irAEs) cytotoxickým působením T-lymfocytů. Ve tkáních se rozvíjí zánětlivá

odpověď s možným poškozením prakticky jakéhokoliv orgánu (2). Nejčastěji je poškozen gastrointestinální trakt, kůže a játra (3). Možné je poškození několika orgánů současně nebo následně (2). Rozvoj irAEs je předpokladem pro dobrý antitumorózní efekt ICI (4). Dosud schválenými účinnými látkami dle FDA (Food and Drug Association) a EMA (Evropská léčivá agentura) jsou atezolizumab, avelumab, darvalumab ze skupiny anti-PDL1 a ipilimumab ze skupiny anti-CTLA4. Dalšími jsou pak nivolumab, pembrolizumab a cemiplimab, které blokují PD1 receptory (2).

## Terapie revmatických nežádoucích účinků obecně

Iniciální léčbou jsou glukokortikoidy (GK) v perorálním (p.o.) nebo intravenózním (i.v.) podání dle závažnosti projevů. Podávání vysokých dávek GK p.o. nebo i.v. pulzů GK v nepřítomnosti život ohrožujících stavů nebo myozitidy není EULAR (Evropskou ligu

proti revmatismu) doporučováno vzhledem k možnému snížení antitumorózní odpovědi navozené ICI. Místo toho je preferováno časné podání DMARD (chorobu modifikujících léků). DMARD jsou rovněž doporučovány, pokud jsou vyžadovány dávky GK (prednison) > 10 mg/den nebo jsou nasazovány z důvodu glukokortikoidy šetřícího efektu. Biologická terapie, anti-TNFα (tumor nekrotizující faktor α) a inhibitory IL-6R (receptor pro interleukin 6), je doporučována, pokud je léčba DMARD neefektivní (2).

Dávkování csDMARD (konvenční syntetické DMARD), bDMARD (biologické DMARD), kromě infliximabu v dávce 5 mg/kg i.v., není v EULAR ani onkologických doporučeních ASCO (American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines), ESMO (European Society of Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network guidelines) uváděno (5–7). V klinických studiích je však užíváno dávkování obvyklé jako u tradič-

**Tab. 1.** CTCEA kritéria pro vybrané revmatické projevy

CTCAE termín	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Artralgie</b>	Mírná bolest	Středně těžká bolest limitující iADL	Výrazná bolest limitující sADL	–
<b>Artritida</b>	Mírná bolest související se zarudnutím a otokem kloubu	Středně těžká bolest související se zarudnutím a otokem kloubu limitující iADL	Výrazná bolest související se zarudnutím a otokem kloubu limitující sADL	–
<b>Myalgie</b>	Mírná bolest	Středně těžká bolest limitující iADL	Výrazná bolest limitující sADL	–
<b>Myozitida</b>	Mírná bolest	Středně těžká bolest a současně svalová slabost; bolest limitující iADL	Bolest a současně těžká svalová slabost limitující sADL	Život ohrožující stav
<b>Myasthenia gravis</b>	Bezpriznakový průběh nebo mírné symptomy	Středně závažné symptomy limitující iADL	Závažné symptomy bez bezprostředního ohrožení života	Život ohrožující stav
<b>Suchost v dutině ústní</b>	Symptomatický průběh (např. suchost v ústech nebo pocit vazkosti slin) bez nutnosti dietních opatření; nestimulovaná sialometrie > 0,2 ml/min	Středně závažné symptomy; nutná úprava p.o. příjmu (např. současně zvýšený příjem tekutin, kašovitá strava, nebo strava s vyšším podílem tekutin); nestimulovaná sialometrie 0,1–0,2 ml/min	Neschopnost dostatečného p.o. příjmu; nutnost NGS nebo parenterální výživy; nestimulovaná sialometrie < 0,1 ml/min	–
<b>Vaskulitida</b>	Bezpriznakový průběh	Mírné symptomy	Závažné symptomy	Život ohrožující stav
<b>Polymyalgie (5) (není součástí CTCAE)</b>	Mírná ztuhlost nebo bolest	Středně výrazná ztuhlost nebo bolest limitující iADL	Výrazná ztuhlost a bolest limitující sADL	Výrazná ztuhlost a bolest limitující sADL

*Praktické denní aktivity (iADL) – Instrumental Activities of Daily Living: označují aktivity jako příprava jídla, nakupování potravin nebo oblékání, používání telefonu atd. Denní aktivity související se sebeobsluhou (sADL) – Selfcare Activities of Daily Living: označují soběstačnost při koupání, oblékání a svlékání, jedení, používání toalety, užívání léků. NGS: nazogastrická sonda.*

ních revmatických onemocnění (8, 9). Léčba DMARD a imunosupresivní dávkou GK (prednison  $\geq 10$  mg/den) je kontraindikací pro další nádorovou imunoterapii (2).

Cílená terapie DMARD by měla být nasazována až po definitivním potvrzení revmatické choroby. V ostatních případech je třeba považovat její použití za „off label“ a pro úhradové účely je třeba se dohodnout s plátcem.

K hodnocení tíže irAEs je v onkologii užíván CTCAE klasifikační systém (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (10). Tento systém hodnotí projevy dle jejich závažnosti stupněm 1–3, případně 1–4. Stupeň (grade) 1 představuje mírné projevy, stupeň 2 projevy středně závažné a stupeň 3–4 závažné projevy nebo život ohrožující stavy. Výčet vybraných revmatických projevů dle CTCEA je uveden v tabulce 1.

## Imunosupresivní léčba a anti-tumorózní efekt ICI

GK mohou snižovat antitumorózní odpověď navozenou ICI, a proto by u každého pacienta měla být snaha o redukci dávky prednisonu (nebo jeho ekvivalentu) na < 10 mg/den (2).

Použití GK v dávce  $\geq 10$  mg/den prednisonu z důvodu nežádoucích účinků nesouvisejících s imunoterapií, např. mozkové metastázy nebo dušnost, může před zahájením léčby ICI antitumorózní odpověď rovněž snižovat (11). Metotrexát, hydrochlychlorochin, myco-

fenolat mofetil, rovněž jako anti-TNF $\alpha$  a anti-IL6R (tocilizumab) antitumorózní odpověď nesnižují. Abatacept má protichůdný mechanismus účinku než ipilimumab, proto je teoreticky možné zhoršení anti-tumorózní odpovědi, a jeho užití se až na výjimky nedoporučuje. Výjimkou jsou těžké, život ohrožující stavy. V jednom kazuistickém sdělení francouzských autorů byl užit v případě refrakterní myokarditidy nereagující na léčbu i.v. pulzy GK ani na plazmaferézu (12). Užití sekucinumabu (anti-IL17) se nedoporučuje pro nedostatek dat a rozporuplné závěry v klinických studiích (2).

## Pacienti s preexistujícím revmatickým onemocněním a léčba ICI

Tito pacienti mohou léčbu ICI podstoupit za podmínky, že imunosupresivní medikace základního revmatického onemocnění je na nejnižší možné účinné dávce, tj. prednison (nebo jeho ekvivalent) < 10 mg/den. Byly však pozorovány časté relapsy, a to až v 50 % případů (2).

**Tab. 2.** Přehled revmatických nežádoucích účinků nádorové imunoterapie

Časté	Méně časté
1. artralgie, myalgie	6. vaskulitida
2. periferní artritida	7. lupus-like syndrom
3. revmatická polymyalgie (+/- obrovskobuněčná artritida)	8. antifosfolipidový syndrom
4. myozitida (+/- myastenien gravis, myokarditida)	9. kostní abnormality
5. sicca syndrom	10. skleroderma-like syndromy
	11. sarkoidóza podobné léze

Testování pacientů bez revmatického onemocnění na přítomnost autoprotištětek není před zahájením léčby ICI EULAR doporučováno (2).

## Revmatické nežádoucí účinky

Prevalence revmatických irAEs se udává kolem 3,5 % (13). Spektrum příznaků je široké a ne vždy splňuje klasifikační kritéria tradičních revmatických onemocnění (2). V porovnání s non-revmatickými irAEs mohou přetrvávat déle, a to i po vysazení ICI (14). U vzácně se vyskytujících jednotek jako lupus-like syndrom, antifosfolipidový syndrom, skleroderma-like syndromy, kostní abnormality a sarkoidóza podobné léze neexistují jednotná terapeutická doporučení. Dostupná data jsou pouze z kazuistických sdělení a souhrnných článků. Přehled revmatických irAEs je uveden v tabulce 2.

### 1. Artralgie, myalgie

Artralgie a myalgie byly nejčastěji zmiňovanými symptomy v klinických studiích. Prevalence artralgií se udává mezi 1–43 %,

myalgií 2–21 %. Na zklidnění bolestí lze podat paracetamol nebo jakékoliv nesteroidní antiflogistikum (NSA) (2, 6).

## 2. Periferní artritida

Její prevalence v klinických studiích byla 1–7 % (15). V 50 % případů se vyskytuje současně s jiným orgánovým irAE. Může přetrvávat i po vysazení ICI. Vyšší riziko rozvoje představuje kombinační léčba ICI, pacienti s dvěma a více irAEs (16). Klinické projevy jsou variabilní. Může se vyskytovat polyartritida velkých, středních i malých kloubů, oligoartritida, monoartritida či psoriatická artritida. Vzácně se vyskytuje reaktivní artritida (postižení velkých kloubů, s možným současným výskytem konjunktivitidy či uretritidy), remitující seronegativní synovitidy s edémem (tzv. syndrom RS3PE), tenosynovitida šlach ruky/ramen, entezitidy, Jacoudova artropatie či pseudodnavé ataky (2, 15, 17). V laboratorním vyšetření nalézáme ve 2/3 případů zvýšené zánětlivé parametry. HLAB27, revmatoidní faktor a protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům bývají většinou negativní. Často se vyskytuje nízká pozitivita antinukleárních protilátek v titru 1 : 80–1 : 320. V případě positivity HLAB27 je jeho diagnostický význam nejasný. Kloubní výpotek bývá zánětlivý s převahou polymorfonukleárů (> 70 %) (2, 18, 19).

Přerušení léčby ICI je nutné od grade 2. Její opětovné nasazení je možné po odeznění artritidy a současně pokud je dávka prednisonu (nebo jeho ekvivalentu) < 10 mg/den. NSA jsou indikovány u mírného průběhu (grade 1). Ke zmírnění bolesti jich lze rovněž přidat u středně závažných případů (grade 2). V případě monoartritidy/oligoartritidy (od grade 2) lze volit intraartikulárně aplikované glukokortikoidy a zároveň je nutno léčbu ICI přerušit (5). Systémová léčba je indikována při rozvoji polyartritidy (od grade 2). Lékem volby jsou p. o. GK, prednison v úvodní dávce 10–20 mg/den. Po zlepšení obtíží, tj. dosažení Grade 1, je možné prednison postupně snižovat v průběhu 4–6 týdnů v závislosti na klinické odpovědi (5). Jestliže pokus o vysazení GK selže a zároveň je nízká dávka GK efektivní (prednisonu < 10 mg/den), lze takto v léčbě i nadále pokračovat. Pacientovi tím bude umožněno nadále podstupovat léčbu ICI s přijatelnou mírou irAEs (14).

Na závažnější projevy (grade 2–3), nebo pokud jsou vyžadovány dávky prednisonu  $\geq 10$  mg/den po dobu delší než 3 měsíce, je nutné volit csDMARD. Mezi jednotlivými csDMARDs dosud nebyla prokázána superiority. Nejčastěji je používán metotrexát v dávce 7,5–20 mg/týden, méně často hydroxychlorochin v dávce 200–400 mg/den. Sulfasalazin v dávce 2–3 g/den je užíván nejméně. Ten je nutno užívat s opatrností z důvodů častěji se vyskytujících hypersenzitivních reakcí u pacientů léčených ICI(2). Efekt metotrexátu nastupuje pozvolna v průběhu 4–6 týdnů, a proto je na zvážení kombinace s p. o. GK (např. prednison 10–20 mg/den) v úvodu léčby. EULAR doporučení pro léčbu revmatoidní artritidy z roku 2019 tuto kombinaci schvaluje po dobu maximálně tří měsíců (20).

BDMARD jsou indikovány v případě závažného průběhu, tj. grade 3, nebo nedostatečné odpovědi na csDMARD. Dle EULAR se za nedostatečnou odpověď považuje nemožnost dosažení alespoň 50% zlepšení v průběhu třech měsíců nebo nedosažení remise v průběhu šesti měsíců dle kompozitního indexu. Ten zahrnuje počet postižených kloubů, např. CDAI (Clinical Disease Activity Index) nebo DAS28 (Disease Activity Score 28) (20). Lékem volby je inhibitor anti-TNF $\alpha$ , infliximab v i. v. podání v dávce 5 mg/kg. Adalimumab nebo etanercept se užívají méně často. Někdy je nutná dlouhodobá terapie. Tocilizumab je alternativou k anti-TNF $\alpha$  nebo je užíván v případě jejich selhání (2). Tocilizumab může vzácně způsobit střevní perforaci, ve většině případů jako následek aktivní divertikulární nemoci (21). Jeho užití se rovněž nedoporučuje u pacientů s kolitidou nebo metastázami do GIT (5). Užití secukinumabu a abataceptu se až na výjimky nedoporučuje (2).

V diferenciální diagnostice je z revmatických příčin nutno vyloučit infekční artritidu, dnavou artritidu či osteoartrózu. Z nerevmatických příčin například kostní metastázy, patologickou frakturu, přenesenou bolest z vnitřních orgánů či hlubokou žilní trombózu (2, 22).

## 3. Revmatická polymyalgie a obrovskobuněčná arteriitida

Revmatická polymyalgie (PMR) se projevuje bolestí a ztuhlostí šíje, ramenních a pánevních pletenců. Laboratorně je zvýšen C-reaktivní protein a sedimentace. Jsou však možné i jejich

normální hodnoty. Antinukleární protilátky, revmatoidní faktor, protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům, kreatinkináza a myoglobin, bývají negativní (18). Z pomocných zobrazovacích vyšetření se využívá ultrazvukové vyšetření k posouzení tenosynovitid, burzitid v oblasti ramenních a pánevních pletenců nebo synovitid ramen a kyčlí (23), případně PET/CT vyšetření (24).

Obrovskobuněčná arteriitida (OBA) se může projevovat bolestmi hlavy, bolestmi kůže hlavy, klaudikacemi čelisti nebo jazyka při žvýkání, diplopií, amaurosis fugax, systémovými příznaky, jako jsou hubnutí, teploty, nebo váhový úbytek. Současné projevy PMR mohou být také přítomny (25). Laboratorně bývají rovněž zvýšené zánětlivé parametry, negativní jsou výše zmíněné autoprotilátky a svalové enzymy. V případě podezření na kraniální postižení lze indikovat ultrazvukové vyšetření temporálních arterií nebo MRI kraniálních arterií s black blood sekvencí, eventuálně biopsii temporální arterie. U extrakraniálního postižení pak PET/CT či MRI s black blood sekvencí (26).

## Terapie revmatické polymyalgie

Mírné svalové bolesti nebo ztuhlost vyžadují nasazení paracetamolu nebo nesteroidních antiflogistik. Středně závažné obtíže (grade 2) již vyžadují přerušení léčby ICI a nasazení prednisonu v iniciální dávce 12,5–20 mg/den po dobu 3–4 týdnů, poté pozvolné vysazování v průběhu 4–6 týdnů (5, 20). Pokud po 3–4 týdnech nedojde ke zlepšení, je potřeba vyšších dávek prednisonu a je doporučeno v léčbě pokračovat jako u grade 3–4. V případě závažných obtíží (grade 3–4) je vhodné zvážit přidání metotrexátu v dávce 7,5–20 mg/týden eventuálně tocilizumabu. S tocilizumabem jsou však v této indikaci omezené zkušenosti. Možný je také protrahovaný průběh s nutností dlouhodobé terapie GK. Zpětné nasazení ICI je možné po dosažení grade 1 a současně, pokud je dávka prednisonu < 10 mg/den (5).

## Terapie obrovskobuněčné arteriitidy

Úvodní léčbou jsou systémové GK, a to prednison p. o. 1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní dávka jiného GK denně). V případě očních symptomů je doporučeno iniciálně podávat i. v.



pulzy methylprednisolonu 500–1 000 mg/den, tři po sobě jsou dny, poté p. o. prednisonu v dávce 1 mg/kg/den. Po poklesu zánětlivých parametrů a ústupu reverzibilních příznaků (po 2–4 týdnech) je vhodné iniciovat pozvolné snižování v průběhu 8–12 týdnů (25).

U pacientů s nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu dosud neexistuje jasný doporučený postup. Onkologická doporučení ASCO zmiňují pouze možné podání infliximabu (5). Dle našich zkušeností z léčby neonkologických pacientů bychom volili přidání metotrexátu v dávce 7,5–20 mg/týden, případně tocilizumabu v dávce 162 mg s. c. 1× týdně (27).

#### 4. Myozitida (s možným současným výskytem myastenie gravis nebo myokarditidy)

Myozitida vykazuje vyšší mortalitu v porovnání s idiopatickými zánětlivými myopatiemi (20 % ve srovnání s < 10 %) z důvodu časté asociace s myokarditidou (2). K rozvoji subjektivních obtíží dochází poměrně rychle, přibližně do jednoho měsíce od zahájení léčby ICI. Projevuje se proximální svalovou slabostí, myalgiemi a bulbárními symptomy (dysfagií, dysfonií, dysartrií). Kožní projevy typické pro dermatomyozitidu se vyskytují zřídka. Typická je elevace CK a myoglobinu. Pro myozitidy specifické a s myozitidou asociované protilátky jsou ve většině případů negativní (2, 28, 29).

Při rozvoji myozitidy je v první řadě nutno přerušit léčbu ICI. Úvodní léčbou jsou systémové glukokortikoidy, p. o. prednison 0,5–1 mg/kg/den. Těžké nebo život ohrožující stavy (výrazná svalová slabost omezující mobilitu pacienta, kardiální postižení, postižení dýchacích svalů, dysfagie) se řeší podáním i. v. pulzů methylprednisolonu v dávce 0,5–1 g/den po dobu 3–5 dnů, poté je nutno přejít na p. o. prednison v dávce 1 mg/kg/den. Po zlepšení svalové síly, zmírnění svalových bolestí (dle CTCAE klasifikačního systému odpovídá tíži postižení grade 1), lze medikaci pozvolně snižovat v průběhu 4–6 týdnů (2, 6). U pacientů s nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu je indikován mykofenolát mofetil 1–1,5 g 2× denně, metotrexát 7,5–20 mg/týden nebo azathioprin 2–3 mg/kg/den. Těžké nebo život ohrožující stavy vyžadují podání intravenózních imunoglobulinů, a to v dávce 2 g/kg v průběhu 2–5 dnů, nebo provedení plazmaferézy (2, 5, 6, 25). Zpětné nasazení ICI je

možné po dosažení grade 1 a zároveň vysazení imunosuprese (5).

#### Myastenie gravis (MG)

Prevalence MG je udávána 15 % dle databáze ICSR (Individual Case Safety Reports Database) (15). Může se projevovat ptózou víček, diplopií, bulbárními symptomy (dysfagií, dysfonií, dysartrií) a abnormálním předklonem hlavy způsobeným slabostí extenzorů krku (tzv. dropped head syndrome). Laboratorně bývají často pozitivní protilátky proti acetylcholinovému receptoru (2, 19). V diagnostice MG se využívají elektrodiagnostické studie, a to repetitivní stimulace motorického nervu a vyšetření nervosvalového jitteru metodou elektromyografie jednotlivého vlákna (30).

Asymptomatický nebo lehký průběh (grade 1) nevyžaduje terapeutický zásah (10). V případě středně závažných symptomů (grade 2) je nutné dočasné přerušení ICI. Terapie se zahajuje podáním p. o. pyridostigminu v dávce 30 mg 3× denně s postupným navýšením až na 120 mg 4× denně za současného podávání p. o. prednisonu v dávce 1–1,5 mg/kg/den. V případě závažných projevů (grade 3–4) je nutné trvalé vysazení ICI, pokračování v podávání p. o. GK a současně zahájit podávání intravenózních imunoglobulinů 2 g/kg, rozložených do pěti dnů nebo zahájení plazmaferézy (5). Ve všech případech je nutná spolupráce s neurologem.

#### Myokarditida

Prevalence dle databáze ICSR je udávána 16 % (15). Klinické projevy zahrnují dušnost, palpitace, bolesti na hrudi či synkopu (2). Možný je také fulminantní průběh (31). Tíži kardiálního postižení lze rozdělit dle ASCO (5) do čtyř stupňů. Grade 1: elevace troponinu a NTproBNP, abnormální EKG. Grade 2: abnormální screeningové testy (EKG, ECHO srdce) a zároveň mírné symptomy. Grade 3: středně závažné abnormality na EKG, ECHO srdce, nebo subjektivní obtíže přítomné při mírné fyzické aktivitě. Grade 4: středně závažná až závažná kardiální dekompenzace, nutnost i. v. medikace nebo intervenčního zákroku, život ohrožující stav (5). Laboratorně bývá zvýšený troponin, srdeční frakce kreatinkinázy a NTproBNP. EKG může ukázat abnormality vedení systému a změny ST úseku. Rtg srdce a plic zase

možné rozšíření srdečního stínu. Tato vyšetření by měla být vždy doplněna o ECHO srdce a případně i magnetickou rezonanci srdce (2, 15). Provedení endomyokardiální biopsie je na zvážení v případě závažných obtíží v rámci vyloučení jiných příčin myokarditidy (6).

V terapii stadia 1 je na místě dočasné přerušení ICI. Stadium 2 a těžší postižení již vyžaduje jejich úplné vysazení. V každém případě je nutná konzultace kardiologického pracoviště a transfer pacienta na jednotku intenzivní péče s telemetrickým monitorováním EKG. Iniciálně se podávají vysokodávkované GK v závislosti na tíži symptomů, a to prednison p. o. 1–2 mg/kg (grade 1–2), nebo i. v. pulzy methylprednisolonu 1 g/den po dobu 3–5 dnů (grade 3–4) s následným přechodem na p. o. GK. Pokud po úvodní dávce GK nedojde do 24 hodin ke zlepšení stavu, je na místě přidání dalšího imunosupresiva. Lze volit antithymocytární globulin i. v. infliximab v dávce 5 mg/kg, intravenózní imunoglobuliny v celkové dávce 2 g/kg nebo p. o. mykofenolát mofetil 0,5–1 g každých 12 hodin. Užití abataceptu by přicházelo v úvahu pouze u těžkého, život ohrožujícího stavu (2, 6). V jednom kazuistickém sdělení francouzských autorů byl abatacept podán u refrakterní myokarditidy nereagující na léčbu i. v. pulzy GK ani na plazmaferézu (12).

#### 5. Sicca syndrom

Sicca syndrom vzniká mnohdy náhle. Jeho nejčastějším projevem je suchost v dutině ústní, méně častým suchost očí. Nezvyklým symptomem je parotitida. Extraglandulární projevy, dle kazuistických sdělení, mohou zahrnovat senzoryckou mononeuropatii či kryoglobulinemickou vaskulitidu (2, 32–35).

Prvním krokem v diagnostice je objektivizace postižení slinných žláz pomocí přímé a nepřímé sialometrie a očního postižení pomocí Schirmerova testu (25). Protilátky ANA, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, revmatoidní faktor bývají většinou negativní (18). Ultrazvukovým vyšetřením slinných žláz lze prokázat hypo/anekogenní léze nacházející se difúzně v parenchymu slinné žlázy. Tento nálezný je shodný jako u Sjögrenova syndromu (18, 36). V biopstickém vyšetření slinné žlázy a následném histologickém vyšetření je patrná fokální periduktální sialadenitida (obraz připomínající Sjögrenův syndrom), atrofie, fibróza a destrukce acinů (obraz odlišný od Sjögrenova syndro-

mu) a predominantně T-buněčný CD4+ infil-trát (obraz odlišný od Sjögrenova syndromu, kde převládá B-buněčný infiltrát) (34).

V terapii mírných projevů xerostomie se využívá substituce slin nebo stimulace slin žvýkáním, případně systémová stimulace slin pilokarpinem. Projevy xeroftalmie lze řešit aplikací umělých slz, obturací slzných kanálků, silikonovou zátkou, kauterizací či nošením te-rapeutických sklerálních kontaktních čoček (25). Středně závažné/závažné projevy (grade 2–3) vyžadují přerušení léčby ICI a současně nasazení p.o. prednisonu v dávce 20–40 mg/den po dobu 2–3 týdnů. Následně snižování prednisonu je pozvolné, a to v průběhu 4–6 týdnů (2, 37).

Použití csDMARD odborná literatura zatím nezmiňuje (2). V kazuistickém sdělení u paci-enta se senzorickou neuronopatií byl použit i.v. cyklofosamid a následně i.v. rituximab  $4 \times 375 \text{ mg/m}^2$  za současného podávání p.o. prednisonu v dávce 60 mg/den s dobrým efek-tem (38). Vhodné jsou pravidelné kontroly stomatologem, pravidelná dentální hygiena a léčba případného sooru (2, 25, 32, 34, 35).

## 6. Vaskulitida

Nejčastěji je popisována asociace s anti-PD1. V etiopatogenezi vaskulitidy velkých a středních cév je zvažována role snížené ex-prese PD1/PDL1 v cévní stěně. Mezi nejčastěji se vyskytující klinicko-patologické jednotky s postižením velkých cév patří obrovskobu-něčná arteriitida a aortitida, s postižením středních cév pak primární angiitida CNS. Z dalších, méně častých jednotek lze zmínit periaortitidu, lymfocytární vaskulitidu ovar-iálních a děložních cév, granulomatózní vas-kulitidu, retinální vaskulitidu, granulomatózu s polyangiitidou a digitální vaskulitidu (39, 40).

Ve všech případech je nutné přerušení léčby ICI. Úvodní léčbou jsou systémové GK, např. p.o. prednison 0,5–1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní dávka jiného GK denně) dle zá-važnosti postižení. Závažné projevy vyžadují iniciální podání i.v. pulzů methylprednisolonu v dávce 0,5–1 g/den, tři po sobě jdoucí dny, a poté přechod na p.o. prednison 1 mg/kg/den. Po poklesu zánětlivých parametrů a ústu-pu reverzibilních příznaků (po 2–4 týdnech) je na místě jejich pozvolné snižování v průběhu 8–12 týdnů (25). U pacientů s nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu dosud neexistuje

jasný doporučený postup. Onkologická dpo-ručení ASCO (5) zmiňují pouze možné podání infliximabu u vaskulitid. Dle EULAR dpo-ručení je možné přidání csDMARD, pokud jsou vyžadovány dávky GK (prednison)  $> 10 \text{ mg/}$ den, nebo z důvodu glukokortikoidy šetřícího efektu (2). V kazuistických sděleních byl u kož-ní leukocytoklastické vaskulitidy podán hyd-roxychlorochin v dávce 6 mg/kg za současného podání p.o. prednisonu v dávce 0,3–0,5 mg/kg (41). U digitální vaskulitidy byl podán rituximab i.v.  $4 \times 375 \text{ mg/m}^2$  za současného podání i.v. pulzů metylprednisolonu a i.v. epoprostenolu (42). Doporučení ohledně zpětného nasazení ICI neexistují. Lze nad tím uvažovat v případě remise projevů a důkladném zvážení iniciálního rozsahu postižení.

## 7. Lupus-like syndrom

Dosud byl popsán subakutní kožní lupus erythematodes (SCLE) (43) a lupusová nefritida (LN) (44). Případ podobný systémovému lupus erythematodes zatím popsán nebyl (2). Z auto-protilátek bývá pozitivní ANA, SS-A a přibližně v polovině případů i SCLE. LN doprovází po-zitivita ANA a anti-dsDNA. Terapie LN vyžaduje přerušení léčby ICI a nasazení p.o. prednisonu v dávce 1 mg/kg/den. Na SCLE postačí topické steroidy. U současného výskytu SCLE a artralgií byl kromě topických steroidů s efektem použit p.o. hydroxychlorochin (2, 43).

## 8. Antifosfolipidový syndrom

Dosud byl popsán pouze jediný případ pacienta léčeného kombinací terapií ipili-mumabem a nivolumabem, u kterého došlo k rozvoji trombózy digitálních arterií prstů horních končetin. Z autoprotilátek byl opako-vaně pozitivní anti-B2GP1 ( $\beta 2$  glykoprotein 1) ve třídě IgM. Pacient byl léčen nefrakcionova-ným heparinem i.v. s dobrým efektem (45).

## 9. Kostní abnormality

Dosud byly popsány fraktury skeletu, lo-kalizované kostní resorpce a osteonekróza čelisti. Specifická terapie není známá (46, 47).

## 10. Skleroderma-like syndromy

### Sklerodermoidní reakce

Sklerodermoidní reakce se projevuje ztuhnutím kůže obličeje, trupu a končetin,

kteří nemusí začínat u prstů jako u systémo-vé sklerodermie (48, 49). Zároveň se může vyskytovat Raynaudův fenomén a kapilaro-skopické změny nehtového lůžka (2). Všechny případy vyžadují přerušení léčby ICI. Terapie byla v kazuistických sděleních zahajována p.o. prednisonem v dávce 1 mg/kg/den. Obavy může vyvolávat použití vysokých dá-vek GK vzhledem k jejich známé asociaci se sklerodermickou renální krizí. Pro toto tvrzení je však nedostatek dat. Při nedostatečném efektu lze zvážit nasazení mykofenolát mo-fetilu (2, 48–50).

Tato a níže uvedené jednotky se vyskytují vzácně, proto u nich pojem „nedostatečná odpověď na terapii GK“ nebyl dosud defino-ván. Nicméně autor by postupoval analogicky jako u ASCO doporučení pro periferní artriti-du. Pokud nedojde ke zlepšení obtíží do 4–6 týdnů, nebo pokud není možné snížit dávku prednisonu na  $< 10 \text{ mg/den}$  po 3 měsících léčby, volil by nasazení DMARD nebo jiného imunosupresiva (5).

### Eozinofilní fasciitida-like syndrom

Projevuje se měkkými otoky zápěstí, před-loktí, bérců a kotníků. Kůže je později tuhá a napjatá. V diferenciálním krevním rozpočtu periferní krve se může vyskytovat eozinofilie. Histologický náleze je kompatibilní s eozinofilní fasciitidou. Projevy vyžadují přerušení léčby ICI a nasazení p.o. prednisonu v dávce 1 mg/kg/den (48, 50). Při nedostatečném efektu je nutno přidat metotrexát 15–20 mg/týden, pří-padně mykofenolát mofetil v dávce 3 g/den (51). V literatuře byl rovněž popsán případ, kdy byl pacient léčen p.o. metylprednisolonem 16 mg/den a současně p.o. mykofenolát mo-fetilem 2 g/den (52).

## 11. Sarkoidóze podobné léze

Prevalence v klinických studiích s malig-ním melanomem je udávána 2 %. Výskyt je stejně častý u anti-CTLA4 i anti-PD1/PDL1 (53). Klinické projevy jsou obdobné jako u sar-koidózy. Nejčastěji se vyskytuje postižení plic-ní a kožní. V rámci plicního postižení se mohou vyskytovat noduly, pneumonitida, mediasti-nální lymfadenopatie. Zřídka pak pleurální výpotek. Kožní postižení zahrnuje projevy jako erytematózní papuly nebo plaky, nodu-lární intradermální léze a granulomatózní in-

filtraci jizvy. Mezi další projevy patří artralgie, uveitida, infiltrace parotidy, ledvin či sleziny. V laboratorním vyšetření je možno pozorovat hyperkalcemii i elevaci sérového angiotenzin konvertujícího enzymu (53, 54).

Projevy mohou spontánně vymizet po vysazení vyvolávající medikace. U asymptomatického průběhu je ke zvážení pokračování v terapii ICI (54). Symptomatický průběh vyžaduje nasazení p. o. prednisonu v dávce

20–60 mg/den dle závažnosti stavu. Měla by být snaha o pokračování v léčbě ICI při dávce prednisonu < 10 mg/den (2). Metotrexát v dávce 12,5 mg/týden a infliximab v dávce 5 mg/kg byly použity pouze u neurosarkoidózy (55, 56).

## LITERATURA

- Suarez-Almazor ME, Kim ST, et al. Review: Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(4):687–699.
- Kostine M, Finckh A, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):36–48.
- Postow M, Sidlow R, et al. Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158–68.
- Das S, Johnson D. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2019;7(1):306.
- Brahmer J, Lacchetti C, McDermott DF, et al. National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714–1768.
- Thompson J, Schneider B, NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(3):230–241.
- Haanen J, Carbone F, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28:1119–142.
- Calabrese L, Velcheti V. Checkpoint immunotherapy: Good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases. Vol. 76, *Ann Oncol*. 2017;76(1):1–3.
- Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, Mille E, Berger F, Heppt M, et al. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open*. 2018;4(2):e000714.
- Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(1):90–92.
- Arbour K, Mezquita L, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2872–2878.
- Salem J-E, Allenbach Y, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2377–2379.
- Lidar M, Giat E, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(3):284–289.
- Leipe J, Mariette X. Management of rheumatic complications of ICI therapy: A rheumatology viewpoint. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58: vii49–58.
- Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58: vii40–48.
- Braaten TJ, Brahmer JR, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3):332–338.
- Spiers L, Coupe N, Payne M. Toxicities associated with checkpoint inhibitors: An overview. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58: vii7–16.
- Steven NM, Fisher BA. Management of rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: An oncological perspective. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58: vii29–39.
- Kostine M, Truchetet ME, Schaefferbeke T. Clinical characteristics of rheumatic syndromes associated with checkpoint inhibitors therapy. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58: vii68–74.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):5685–99.
- Strangfeld A, Richter A, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(3):504–510.
- Champrat S, Lambotte O, et al. Management of Immune Checkpoint Blockade Dysimmune Toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559–574.
- Dasgupta B, Cimmino MA, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):484–492.
- Rehak Z, Sprlkova-Pukova A, Kazda T, Fojtik Z, Vargova L, Nemec P. 18F-FDG PET/CT in polymyalgia rheumatica: a pictorial review. *Br J Radiol*. 2017;90(1076):20170198.
- Pavelka K, et al. *Revmatologie Praha: Maxdorf*, 2018:507–529.
- Hellmich B, Agüeda A, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19–130.
- Stone JH, Tuckwell K, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317–328.
- Solimando AG, Crudele L, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis: From biology to bedside. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3054.
- Matsui H, Kawai T, et al. A fatal case of myocarditis following myositis induced by pembrolizumab treatment for metastatic upper urinary tract urothelial carcinoma. *International Heart Journal*. 2020;61(5):1070–1074.
- Bednarík J, Ambler Z, Růžicka E. *Klinická neurologie, část speciální II*. Praha: Triton, 2010:980–982.
- Johnson DB, Balko JM, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749–1755.
- Calabrese LH, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):569–579.
- Le Burel S, Champrat S, Mateus C, Marabelle A, Michot JM, Robert C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer*. 2017;82:34–44.
- Warner BM, Baer AN, et al. Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *The Oncologist*. 2019;24(9):1259–1269.
- Ghosn J, Vicino A, et al. A severe case of neuro-Sjögren's syndrome induced by pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):110.
- James-Gouldbourne T, Murugesan V, Kissin EY. Sonographic Features of Salivary Glands in Sjögren's Syndrome and its Mimics. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(8):36.
- Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sicca syndrome following immune checkpoint inhibition. *Clin Immunol*. 2020;217:108497.
- Ghosn J, Vicino A, et al. A severe case of neuro-Sjögren's syndrome induced by pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2018;22:6(1).
- Daxini A, Cronin K, et al. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors – a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2579–2584.
- Crout TM, Lennep DS, Kishore S, Majithia V. Systemic Vasculitis Associated With Immune Check Point Inhibition: Analysis and Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(6):28.
- Tomelleri A, Campochiaro C, de Luca G, Cavalli G, Dagna L. Anti-PD1 therapy-associated cutaneous leucocytoclastic vasculitis: A case series. *Eur J Intern Med*. 2018;57:e11–e12.
- Padda A, Schiopu E, Sovich J, Ma V, Alva A, Fecher L. Ipilimumab induced digital vasculitis. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018;6(1):12.
- Michot JM, Fusellier M, et al. Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death-(ligand) 1. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):e67.
- Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2009;361(2):211–212.
- Gupta A, Shah U, Khine H, Vandergriff T, Froehlich T. Antiphospholipid syndrome associated with combined immune checkpoint inhibitor therapy. *Melanoma Res*. 2017;27(2):171–173.
- Owosho AA, Scordo M, Yom SK, Randazzo J, Chapman PB, Huryn JM, et al. Osteonecrosis of the jaw a new complication related to Ipilimumab. *Oral Oncol*. 2015;51(12):e100–101.
- Moseley KF, Naidoo J, Bingham CO, Carducci MA, Forde PM, Gibney GT, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors affecting the skeleton: A seminal case series 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018;6(1):104.
- Barbosa NS, Wetter DA, et al. Scleroderma Induced by Pembrolizumab: A Case Series. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(7):1158–1163.
- Tjarks BJ, Kerkvliet AM, Jassim AD, Bleeker JS. Scleroderma-like skin changes induced by checkpoint inhibitor therapy. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2018;45(8):615–618.
- Shenoy N, Esplin B, Barbosa N. Pembrolizumab induced severe sclerodermoid reaction. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(32):3838–3845.
- Chan KK, Magro C, et al. Eosinophilic Fasciitis Following Checkpoint Inhibitor Therapy: Four Cases and a Review of Literature. *The Oncologist*. 2020;25(2):140–149.
- Salamaliki C, Solomou EE, Liossis SNC. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Scleroderma-Like Syndrome: A Report of a Pembrolizumab-Induced "Eosinophilic Fasciitis-Like" Case and a Review of the Literature. *Rheumatology and Therapy*. 2020;7(4):1045–1052.
- Apalla Z, Kemanetzi C, et al. Challenges in sarcoidosis and sarcoid-like reactions associated to immune checkpoint inhibitors: A narrative review apropos of a case. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14618.
- Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, Judson MA. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. Vol. 154, *Chest*. 2018;154(3):664–677.
- Dunn-Pirio AM, Shah S, Eckstein C. Neurosarcoidosis following Immune Checkpoint Inhibition. *Case Rep Oncol*. 2018;11(2):521–526.
- Tan I, Malinzak M, et al. Delayed onset of neurosarcoidosis after concurrent ipilimumab/nivolumab therapy. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):77.