

2024

Anna Rudin (ordförande)

Ann Knight

Katerina Chatzidionysiou

Peter Olsson

Reumatologiska manifestationer som biverkan av behandling av malign sjukdom med immuncheckpoint-inhibitorer

Kunskapsdokument på uppdrag av Svensk Reumatologisk Förening version 4

Sammanfattning

Behandling med antikroppar mot immuncheckpoints, immuncheckpoint inhibitorer (ICPi), används i allt större utsträckning mot olika former av cancer, både vid metastaserad cancer och som adjuvant behandling efter radikal kirurgi eller radiokemoterapi. Antikropparna mot CTLA-4, PD1 och PD-L1 blockerar den immunologiska bromsen och därmed är autoimmuna biverkningar en vanlig konsekvens. De reumatologiska biverkningarna debuterar oftast inom ett par veckor eller månader efter start av ICPi, men kan även uppstå efter att den avslutats.

Ungefär 5–10% av behandlade patienter drabbas av inflammatoriska reumatologiska biverkningar. Reumatologiska manifestationer som har beskrivits är myalgi/arthralgi, artrit, aktiverad artros, sicca syndrom/Sjögrens syndrom, polymyalgia reumatika, jättecellsartrit (GCA), övriga vaskuliter, myosit, SLE och sklerodermi, vilka beskrivs i detta dokument. Förutom dessa tillkommer andra ovanligare men till reumatologin associerade manifestationer som sarkoidos-liknande reaktioner, uveit, akut tubulointerstitiell nefrit, autoimmun trombocytopeni, myokardit med flera.

Behandlingsstrategin av de ICPi-associerade reumatologiska biverkningarna beror på svårighetsgraden av manifestationen, vilket organ som är involverat och vilka terapier som kan ha effekt mot den relaterade reumatiska sjukdomen. Milda symptom behandlas med NSAID, prednisolon upp till 10 mg eller intraartikulära kortisoninjektioner. Måttliga symptom behandlas med medelhöga doser av steroider och om dessa inte kan trappas ned insätts konventionella syntetiska Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) såsom metotrexat eller hydroxyklorokin, eller biologiska DMARDs (bDMARDs) såsom IL-6-hämmare eller TNF-hämmare. Svåra symptom behandlas med höga doser orala steroider eller

bolusdoser metylprednisolon intravenöst, alltid i kombination med ett för manifestationen lämpligt DMARD. I samråd med onkolog behöver ofta uppehåll göras med ICPi tills de reumatologiska manifestationerna är under kontroll. I samråd med onkolog kan behandling med prednisolon, csDMARDs och bDMARDs fortsätta när ICPi återinsatts. Vid mycket svåra manifestationer ska ICPi utsättas permanent. Man kan försöka sätta ut immunosuppressionen stegvis när patienten är stabilt förbättrad och i stället återinsätta om patienten återfår besvärande symtom. En andel av patienterna kan bli av med biverkningarna permanent, medan andra kommer att utveckla en kronisk sjukdom som kan behöva långvarig behandling med DMARDs.

Patienter med misstänkta reumatologiska biverkningar bör undersökas tidigt av reumatolog för diagnostik och ställningstagande till behandling i samråd med behandlande onkolog. Om patienten insätts på DMARD-behandling måste reumatolog också följa upp och modifiera denna. Alla dessa ställningstaganden måste göras i nära dialog med välinformerad patient. Tidigare reumatologisk diagnos är ingen kontraindikation för ICPi-behandling men reumatolog bör konsulteras före insättning av ICPi och patienten behöver följas upp efter start av behandling.

Bakgrund

Behandling av cancer med immuncheckpoint-inhibitorer (ICPi), på svenska immunkontrollpunktshämmare, skiljer sig från traditionell cancerbehandling genom att de aktiverar immunsvaret mot tumören, särskilt T-cellernas aktivitet (både CD4 och CD8 T-celler). ICPi blockerar molekyler på T-celler eller tumörceller som normalt sänder en nedreglerande signal in till T-cellen (immuncheckpoints). Idag används som tumörbehandling antikroppar mot molekylerna cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) and programmed cell death protein 1 (PD-1), som sitter på T-celler, samt antikroppar mot PD-Ligand 1 (PD-L1), som sitter på andra celler inkluderande tumörceller. Hittills i Sverige godkända läkemedel i gruppen är nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab och dostarlimab (anti-PD1), atezolizumab, durvalumab och avelumab (anti-PD-L1) samt ipilimumab (anti-CTLA-4). Ett nyligen godkänt preparat kombinerar anti-PD1 (nivolumab) med anti-LAG3 (Lymphocyte activation gene 3; relatlimab). LAG3 sitter på T-celler och har egenskaper som liknar PD-1. Kliniska prövningar pågår med antikroppar mot ett flertal andra molekyler som också sänder nedreglerande signaler till T-cellerna.

Malignt melanom var den första tumörsjukdomen som behandlades med ICPi men numera behandlas även icke småcellig lungcancer, njurcells-karcinom, huvud-halscancer, Hodgkins lymfom, Merkel cells-karcinom m.fl. med dessa terapier. Förutom att behandla med ICPi vid avancerad metastaserad cancer använder man dem som adjuvant terapi för att minska risken för recidiv vid radikal kirurgi av högrisk malignt melanom samt efter radiokemoterapi vid lungcancer. Den ständiga expansionen av tumördiagnoser som behandlas innebär en ökad användning av ICPi och därmed en ökad risk för immunrelaterade biverkningar (irAE) inklusive reumatologiska sådana.

Då de nedreglerande molekylerna som blockeras av ICPi normalt har en viktig roll att bibehålla perifer immunologisk tolerans och därmed förebygga autoimmunitet är det inte överraskande att irAE är en vanlig konsekvens av behandling med ICPi¹. Alla organ kan drabbas men vanligast är gastrointestinal-, lung-, endokrin-, hud- och lever-påverkan. Mindre

vanligt är engagemang av CNS samt de kardiovaskulära och hematologiska systemen. De immunologiska biverkningarna uppträder ofta inom ett par veckor eller månader efter start av ICPi, dvs. under pågående behandling, men kan i sällsynta fall uppstå flera månader efter avslutad behandling. Reumatologiska biverkningar är vanligare efter behandling med anti-PD1/PD-L1 än vid behandling med anti-CTLA-4, men kombinationen anti-PD1/PD-L1 och anti-CTLA-4 ger större risk för allvarliga biverkningar.

De reumatologiska irAE skiljer sig från övriga irAE genom att de vanligen uppstår senare efter ICPi-behandlingen startat (median tid 16 veckor) och även kan uppstå efter att den avslutats ². Reumatologiska biverkningar av ICPi är lika vanliga hos män som hos kvinnor och tycks oftare bli kroniska än andra irAE ³. Ytterligare något som verkar särskilja reumatologiska manifestationer är att de tycks vara associerade med ett bättre behandlingssvar mot tumören ^{4,5}.

Att notera är att de reumatologiska manifestationerna av ICPi behandling kan vara en läkemedelsrelaterad sjukdomsentitet då de oftast saknar typisk autoimmun serologi.

Reumatologiska manifestationer

Artrit

Svullna, ömma, värmeökade leder är den mest rapporterade reumatologiska biverkan vid behandling med ICPi. Artralgi har rapporterats hos 1-43% av patienter som deltagit i kliniska prövningar och verifierad artrit hos ca 5% ³. Artriten kan uppstå från veckor till mer än ett år efter behandlingsstart och till och med efter utsatt behandling. Artritsjukdomen kvarstår ofta efter utsatt behandling med ICPi, något som är vanligare vid denna manifestation än vid andra irAE ⁴. Ju fler behandlingar med ICPi som givits desto större risk för kvarstående artrit. Artriterna kan vara allt från milda till svåra, och leddestruktioner kan uppstå ⁶.

Följande kliniska bilder har rapporterats:

1. Polyartrit drabbande småleder, bild närmast som vid reumatoid artrit (RA) ²
2. Oligoartrit drabbande stora leder, med eller utan samtidig ryggvärk. Bild som vid reaktiv artrit (ibland även med uretrit och konjunktivit) ²
3. Psoriasisartrit, hos patient med hereditet för psoriasis men utan tidigare psoriasis ⁵

Diagnostik

Diagnosen ställs på basen av anamnes och fynd av artriter i status. Anamnestiska uppgifter avseende tidigare ledbesvär/ledsjukdom samt psoriasis är viktiga. Diagnosen artrit som irAE manifestation kan ställas hos patient som inte har tidigare reumatologisk anamnes/diagnos. ICPi kan även inducera ett skov hos patient med tidigare känd artrit-diagnos.

Laboratoriediagnostik

Inga specifika analyser finns för diagnos. Ta RF, anti-CCP och ANA. RF och anti-CCP saknas oftast men seropositiv artrit förekommer. I det senare fallet är det möjligt att patienten haft antikroppar utan symptom och att artriten utlösts av behandling med ICPi. Inflammatoriskt

påslag med CRP- och eller SR-stegring är vanligt och kan uppvisa mycket högre värden än normalt vid RA och PsA.

Radiologi

Skelettröntgen över afficerade leder bör tas vid diagnostillfället för att få en utgångsbild, men precis som vid RA eller annan inflammatorisk artrit finns sällan förändringar tidigt. Vid persisterande artrit bör uppföljande röntgen göras. Ultraljud (UL) eller magnetresonanstomografi (MR) kan visa synovit, tendovaginit och eventuella destruktionser tidigare, och kan vara bra för att differentiera mot icke-inflammatorisk smärta i muskler och leder.

Differentialdiagnoser

Artros, gikt, septisk artrit, paraneoplastisk manifestation, skelettmetastaser, smärtsyndrom/fibromyalgi.

Aktiverad artros

Förvärrade symtom från leder med tidigare känd eller odiagnostiserad artros⁷. Omfattar leder som typiskt drabbas av artros som CMC-led 1, DIP-leder, PIP-leder, knän, höfter, axlar, nacke-rygg. Ibland har patienterna symtom från både stora och små leder. Även leder med artros efter tidigare idrottsskador kan drabbas. Symtomen är ökad värk, stelhet och även svullnad, men i mindre omfattning än artrit. Symtomen förvärras av aktivitet och morgonstelhet är inte typisk. Debut efter start av ICPi-behandling skiljer sig inte från den vid inflammatorisk artrit. Ibland kan patienten ha både inflammatorisk artrit och aktiverad artros samtidigt i olika leder.

Radiologi

Skelettröntgen visar typiska artrosförändringar redan från start.

Differentialdiagnoser

Artrit, gikt, paraneoplastisk manifestation, skelettmetastaser, smärtsyndrom/fibromyalgi.

Sicca syndrom/Sjögrens syndrom

Uttalad mun- och ögontorrhet som vid Sjögrens syndrom har rapporterats hos patienter behandlade med ICPi, där sicca i munnen dominerar². I de kliniska prövningarna finns sicca rapporterat mellan 3–24% av patienterna³. Enstaka patienter har parotissvullnad. Förekomst av ANA har rapporterats medan anti-SSA och/eller -SSB antikroppar är ovanligt. Resultat från spottkörtelbiopsier visar mildare inflammation, inte fokal sialoadenit⁸, däremot har UL av parotis och submandibularis visat hypo-ekogena foci i > 50 % av körtelvävnaden, d.v.s. en bild förenlig med Sjögrens syndrom².

Diagnostik

- Bekräftad ögon - och muntorrhet enligt Sjögren kriterier med vilosalivmätning och Schirmers test för objektiv diagnostik. (*Uteslutande av läkemedel som kan orsaka sicca*)
- ANA, ANA-specificiteter (ENA)
- Om möjligt, läppspottkörtelbiopsi eller UL

PMR-liknande syndrom

Myalgi finns rapporterat hos 2–21% av deltagare i kliniska studier³. Den kliniska bilden vid ICPI-inducerad PMR överensstämmer med kliniken vid klassisk PMR. Alla beskrivna individer har varit över 50 år, har haft typisk bild med ömhet och smärta i proximala muskelgrupper, särskilt skulderpartiet, men utan muskelsvaghet samt hög SR och CRP. PMR finns beskrivet som ensamförekommande men också i kombination med GCA⁹.

Diagnostik

- Klinisk bild, inkl. ålder
- SR och CRP
- Ev UL skulderparti: bursiter
- CK och myosit-specifika antikroppar vid misstanke om myosit
- RF, anti-CCP, ANA kan övervägas i differentialdiagnostiken

Differentialdiagnoser

Inflammatorisk myosit, statin-inducerad myopati, smärtsyndrom/fibromyalgi, artritsjukdom.

GCA

GCA finns beskrivet både samvarierande med PMR och isolerat^{9,10}. Den kliniska bilden är den klassiska för temporalkärlsinflammation, och diagnostiken ska bedrivas på samma sätt. GCA med isolerad aortit är den vanligast beskrivna vaskuliten vid ICPI-behandling.

Förhöjda inflammationsmarkörer, men svårbedömda vid samtidig aktiv malign sjukdom. Biopsi av arteria temporalis ska utföras och den histologiska bilden är som vid spontan GCA. UL kan också göras som alternativ eller kompletterande till biopsi beroende på lokal kompetens.

Vid inflammation i stora centrala kärl görs kärlutredning med MR-angio, ultraljud med doppler och/eller FDG-PET, utöver den kliniska undersökningen.

Övriga vaskuliter

I litteraturen förekommer beskrivning av framför allt vaskuliter i stora och medelstora kärl, inklusive vaskulit i CNS¹¹. Det finns också beskrivet ”single-organ vasculitis” såsom retinal

vaskulit, vaskulit i uterus^{12,13}. Eosinofil granulomatös polyangit (EGPA) finns beskrivet i ett fall¹⁴.

Myosit

Myosit är en ovanlig reumatologisk biverkan som ofta debuterar tidigt efter insatt ICPi-behandling, inom 1 månad efter insatt behandling, och är vanligare hos äldre män. Risken för myosit är 3 gånger högre vid kombinationsbehandling med anti-PD1 (eller PD-L1) och anti-CTLA-4; 0,94 % jämfört med 0,31%¹⁵. Kliniken är överensstämmande med klassiska former av myosit med dominerande proximal muskelsvaghet. Fall med engagemang av diafragma har rapporterats och kan leda till respiratorisk svikt¹⁶. CK är oftast förhöjt och EMG patologiskt¹⁵. Myosit-specifika antikroppar är dock ofta negativa då 29% hade förekomst av myosit-antikroppar jämfört med 80% vid klassisk polymyositis¹⁷. Muskelbiopsi visar i majoriteten av fallen lymfocytär infiltration.

Av alla fall med ICPi-orsakad myosit har 50% enbart myosit medan 50% har det i kombination med antingen myastenia gravis eller myokardit eller med båda dessa manifestationer¹⁵. Det sistnämnda kallas för IM3OS (eller ”the terrible triad”) och har mycket hög risk för respiratorisk svikt och hög mortalitet (50%). Enbart samtidig myokardit har dödlig utgång hos 5%¹⁸. På grund av mortaliteten är det mycket viktigt att utreda samtliga myosit-patienter avseende förekomst av myokardit (se avsnitt nedan om myokardit). Vid fulminant myokardit finner man mycket höga nivåer av troponin I men lättare former kan ha normala nivåer.

Myosit-patienter har visats utveckla myastenia gravis i ca 40% av fallen. Dessa har symptom som ptos, diplopi, synförändringar samt bulbära symtom, inklusive andningssvikt¹⁵. Patienter med dessa symtom bör provtas för AChR-antikroppar och bli bedömda av neurolog.

Diagnostik

- Klinisk bild med proximal muskelsvaghet
- CK, SR, CRP, myosit-specifika antikroppar, troponin I
- EMG, MRI (ödem i drabbad muskulatur), Muskelbiopsi, MR hjärta
- Vid påvisad myosit:
- EKG, DT thorax, lungfunktionstester
- Vid misstanke om myokardit, se utredningsriktlinjer nedan.

Differentialdiagnoser

Cancer-associerad myosit, PMR, smärtsyndrom/fibromyalgi, biverkningar av statiner, steroidatrofi, muskeldystrofier.

Myokardit

Myokardit uppstår vanligtvis under de första 4 månaderna efter insatt ICPi-behandling¹⁹. Allvarlig myokardit förekommer i <1 % av fallen och risken för detta är högre vid kombinationsbehandling med anti-PD-1 (eller anti-PD-L1) och anti-CTLA-4. Mindre allvarlig

myokardit kan förekomma hos upp till 5% av patienterna. Då mortaliteten är hög är tidig diagnostik och behandling viktig och misstänkta fall bör ha telemetriuppkoppling tills diagnosen uteslutits¹⁹. Ibland ses triaden myokardit-myosit-myastenia gravis överlappsyndrom (IM3OS).

Diagnostik

- Klinisk bild: trötthet, bröstsmärta, andfåddhet, underbensödem, yrsel, synkope. Det är dock inte ovanligt att patienter initialt kan vara asymtomatiska.
- EKG, Troponin I, ultraljud hjärta, MR-hjärta (särskilt vid normala troponin-nivåer eller normal vänsterkammarmfunktion). Vid tveksamhet PET-CT alternativt endomyokardbiopsi.

Differentialdiagnoser

Akut koronart syndrom och andra orsaker till troponinhöjning.

Lupusliknade syndrom/SLE

Det finns en rapport beträffande SLE specifikt efter behandling med PD 1-hämmare från Frankrike, med fem fall rapporterade mellan åren 2013-2017, motsvarande en incidens på 0,48%. Dessa patienter hade huvudsakligen hudengagemang med utbredda makulo-papulära erytematösa hudutslag (4/5) varav en utvecklade en systemisk SLE med artralgi utöver hudutslagen. Hudbiopsier med IF fanns utförda och påvisade lupus-band. 40% av patienterna hade positiv ANA och förekomst av SS-A antikroppar²⁰.

Diagnostik

- Klinisk bild
- ANA, ANA-specificiteter (ENA), dsDNA
- Komplement (C3, C4 C1q)
- Hudbiopsi med IF

Systemisk skleros/Sklerodermi

Systemisk skleros och sklerodermi har beskrivits efter behandling med PD-1-hämmare. Såväl fall med uttalad men enbart skleroderm hud och fall med systemiskt engagemang²¹.

Hudbiopsier har visat fibros och skleros i dermis och diskreta lymfocytinfiltrat. ANA och specifika antikroppar har varit negativa, och man har inte kunnat påvisa patologiska nagelbäddskapillärer. Viktigt att vid fynd av skleroderm hud utreda ett eventuellt inre organengagemang.

Diagnostik

- Rodnan Skin Score
- Kapillärmikroskopi
- ANA, ANA-specificiteter (ENA), CK
- Rtg pulm eller DT thorax
- Spirometri, ekokardiografi, esofagus manometri och cineradiografi (filmning)

Övriga; nefrit, eosinofil fasciit och sarkoidos-likareaktioner

Akut njurskada (AKI) vid ICPI uppskattas till ca 3% och vid kombinationsbehandling med ICPI till 5%. Ofta kommer njurbiverkan sent, i median 16 veckor efter start av behandling²². AKI föregås, eller kommer samtidigt, som annan komplikation till ICPI-behandling så som hudbiverkan, kolit eller tyroidit. Den klart dominerande bilden vid njurbiopsi är akut tubulointerstitiell nefrit (ATIN) även om ett flertal andra diagnoser förekommer (ex. akut tubulär nekros, paucimmun glomerulonefrit, membranoproliferativ glomerulonefrit) ibland i kombination med ATIN²². Behandling med protonpumpshämmare kopplat till högre risk för AKI. Vid misstanke om AKI rekommenderas kontakt med nefrolog. Endast ett fall av ICPI-orsakad lupusnefrit har rapporterats, och patienten behandlades med anti-CTLA-4.

Eosinofil fasciit har beskrivits hos en patient behandlad med PD-1 hämmare. Symptomen var muskelsmärta, adherent hud och blod-eosinofili. Diagnosen bekräftades med fascia-biopsi med eosinofili²³. Sarkoidos-likareaktioner är ovanliga biverkningar av anti-PD-1/PD-L1, men kan när de uppstår i lungan misstas för progression av tumören. I dessa fall krävs biopsi för att ställa korrekt diagnos. Även engagemang av hud, skelett och leder kan uppstå.

Behandling av reumatiska biverkningar av ICPI

Samarbetsformer onkologi och reumatologi

Patienter med misstänkta reumatologiska biverkningar av ICPI bör undersökas tidigt av reumatolog för diagnos och råd om behandling (perorala steroider, intra-artikulära steroider, DMARD behandling). Beslut om behandling tas i samråd med behandlande onkolog. Reumatolog måste också följa upp och modifiera DMARD behandlingen. Reumatolog och onkolog behöver tillsammans bedöma om uppehåll eller utsättning av ICPI-behandling behöver göras. Alla dessa ställningstaganden måste göras i nära dialog med välinformerad patient.

Reumatolog som handhar dessa patienter bör känna till vilka symptom som kan uppstå p.g.a. cancersjukdomen i sig och hur andra typer av irAE yttrar sig som patienten kan ha samtidigt som sin reumatologiska biverkan. Ett nära samarbete mellan onkologin och reumatologin, inkluderande möjlighet för snabba konsultationer för diskussion om behandlingsalternativ, är väsentligt för denna patientgrupp.

Behandling med ICPI hos patienter med reumatisk sjukdom som insjuknat i cancer

Patienter med reumatologisk sjukdom kan i de flesta fall erbjudas ICPI-behandling mot sin cancersjukdom på samma indikation som patienter utan pre-existerande autoimmun diagnos²⁴. Reumatolog behöver konsulteras vid planering av insättning av ICPI-behandling hos dessa patienter. Ca 50 % av patienterna får ett skov av sin reumatiska sjukdom inom 4–8 veckor efter startad ICPI-behandling²⁵. Onkologen och reumatolog får gemensamt göra en sammanvägd bedömning av risker då annan effektiv behandling mot cancersjukdomen kanske inte finns. Efter insatt ICPI behandling bör patienten följas upp av reumatolog. Pågående behandling med csDMARDs eller bDMARDs kan fortgå om nödvändigt för den reumatologiska diagnosen och kan förhindra skov i den reumatiska sjukdomen²⁴. Om inte immunosuppressiv behandling är nödvändig kan det vara en fördel att minimera denna vid

start av ICPi med tanke på tumöreffekt. Vid skov kan patienten behandlas med prednisolon enligt dosering nedan. Om inte nedtrappning kan ske till max 10 mg dagligen kan patienten sättas in på samma DMARDs som patienten hade tidigare om dessa satts ut i samband med ICPi-behandlingen.

Behandling av reumatologiska manifestationer

Behandlingen beror på svårighetsgraden av manifestationen, vilket organ som är involverat och vilka terapier som är kända för att ha effekt mot den relaterade reumatiska sjukdomen. Det finns generella riktlinjer för behandling av irAE från European Society for Medical Oncology (ESMO)²⁶ och American Society of Clinical Oncology (ASCO)²⁷ och Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)²⁸ men då rekommendationerna för reumatologisk sjukdom är avsedda för onkologer är de relativt kortfattade och innefattar hänvisning till reumatolog. Mer omfattande beskrivning av diagnos och handläggning av reumatologiska biverkningar finns i en publikation från EULAR task force i ämnet²⁹ och i UpToDate³⁰. Det saknas randomiserade studier för hantering av biverkningar av ICPi.

Generellt gäller:

All behandling med prednisolon eller DMARDs vid irAE ska göras i samråd med behandlande onkolog och patienten. Målet är att ICPi behandlingen ska kunna fortsätta samtidigt som patienten ska ha en acceptabel livskvalitet. Fullständig remission vad gäller den reumatologiska biverkningen är inte nödvändig under pågående ICPi behandling om det inte är patientens önskan.

- Milda symtom behandlas med NSAID och/eller prednisolon 5-10 mg/dag eller intraartikulära steroider. Även svårare symtom av låginflammatorisk muskelvärk kan svara utmärkt på låg dos steroider. Behandling med ICPi kan fortsätta. Milda symtom kan också bli spontant förbättrade efter paus eller utsättning av ICPi-behandling.
- Måttliga symtom behandlas med prednisolon 20 mg dagligen som trappas ner efter 1-2 veckor, alternativt intraartikulära steroider vid enstaka svullna leder. Om dosen prednisolon inte kan sänkas under 10 mg dagligen sätts DMARD in. Diskutera med onkolog då tillfälligt uppehåll med ICPi behandling vanligtvis görs om dosen prednisolon är högre än 10 mg/dag.
- Svåra symtom behandlas med prednisolon 40-60 mg peroralt eller metylprednisolon 500-1000 mg som intravenös bolusdos. Här behöver patienten ett för manifestationen lämpligt csDMARD och/eller bDMARD (se nedan). I samråd med onkolog behöver ofta uppehåll göras med ICPi tills de reumatologiska manifestationerna är under kontroll. I samråd med onkolog kan behandling med prednisolon, csDMARD och bDMARD fortsätta när ICPi återinsatts. Vid mycket svåra manifestationer ska ICPi utsättas permanent.

Behandling med kortikosteroider har risker när det gäller biverkningar av höga doser givna under längre tid och kan möjligen påverka effekten av behandling med ICPi. Reumatologiska manifestationer som biverkan till ICPi är ofta mer långdragna än andra immunologiska biverkningar. Därför bör kortikosteroider minskas till lägsta effektiva dos så snart det är möjligt och kortisonsparande behandlingar övervägas tidigt. En systematisk review har inte visat att behandling med kortikosteroider mot irAE försämrar den antitumorala effekten av anti-PD-1 behandling³¹. Men behandling med kortikosteroider >10 mg/dag före insättning av

PD-1/PD-L1 blockering av lungcancerpatienter har i en studie visat kunna påverka effekten av tumörbehandlingen negativt³², och andra studier har visat att användning av kortikosteroider under de första månaderna efter insättning av ICPi kan påverka den antitumorala effekten^{33,34}.

När det gäller behandling med csDMARDs, TNF-hämmare och IL-6-hämmare mot reumatologiska biverkningar finns ännu inga bevis för att de har en negativ effekt på överlevnad hos patienter som behandlas med ICPi. En registerstudie har visat förlängd överlevnad hos patienter som fick svåra biverkningar av ICPi (inte begränsat till reumatologiska) jämfört med patienter utan svåra biverkningar men att denna effekt inte fanns om man var tvungen att behandla patienterna med TNF-hämmare³⁵. Dock finns dock flera svagheter i denna studie när det gäller redovisning av tidigare behandling med kortikosteroider och annan immunosuppression i gruppen som behandlats med TNF-hämmare. En ny retrospektiv observationsstudie visade att användning av TNF-hämmare och IL-6 hämmare möjligen kan öka risken för progression av cancer jämfört med behandling med enbart methotrexat men att de samtidigt har bättre effekt mot artriterna³⁶. Större och bättre prospektiva studier krävs för att med säkerhet svara på frågan hur kortikosteroider, csDMARDs och bDMARDs påverkar effekten av ICPi mot tumör³⁷. Ett generellt råd är att försöka sätta ut immunosuppressionen stegvis när patienten är stabilt förbättrad och i stället återinsätta om patienten återfår besvärande symtom. En andel av patienterna kan bli av med biverkningarna permanent, medan andra kommer att utveckla en kronisk sjukdom som kan behöva långvarig behandling med DMARDs.

Specifikt gäller:

Inflammatorisk sjukdom med artriter: Högre doser perorala steroider än normalt kan krävas vid artriter. Methotrexate eller leflunomide i singelbehandling eller tillsammans med hydroxyklorokin rekommenderas om inte steroider haft snabb effekt och kunnat trappas ut inom 4 veckor. Uppföljning efter 2–3 månader och om inte remission uppnåtts, bör antingen TNF-hämmare (fritt val av preparat) eller IL-6-hämmare ordineras (förutom vid aktiv kolit). Vid svår polyartrit där det är tveksamt att vänta på effekt av csDMARDs och där prednisolon i måttliga doser har otillräcklig effekt kan TNF-hämmare eller IL-6-hämmare behöva sättas in direkt, vilket även gäller om kontraindikationer för csDMARD finns. Om inte det ena bDMARD haft god effekt efter 2 månader, byt till det andra. Undvik långvarig behandling med perorala steroider. Behandling med abatacept bör undvikas då verkningsmekanismen kan påverka tumörbehandlingen negativt, men kan användas vid livshotande biverkan, t. ex. myokardit.

Aktiverad artros: Intraartikulära steroider i kombination med NSAID är oftast tillräckligt. Om många drabbade leder prednisolon initialt 10–20 mg/dag. Ingen indikation för DMARD-behandling.

Sicca syndrom/Sjögrens syndrom: Nyttillkommen akut sjukdom som akut svår sicca eller parotissvullnad kan bli förbättrad av uppehåll med ICPi samt insättning av prednisolon 20–40 mg dagligen under 2–4 veckor, följt av nedtrappning³⁸. Om symtomen återkommer efter nedtrappning kan hydroxyklorokin ha effekt. I övrigt symptomatisk behandling och vid behov remiss till tandläkare eller ögonläkare.

PMR-liknande syndrom/GCA: Prednisolon 20 mg/dag vid PMR och 40–60 mg/dag vid GCA rekommenderas. Upphåll med ICPi bör göras vid GCA pga behandling med höga kortisondoser medan ICPi kan behållas vid PMR. Om ingen förbättring eller om nedtrappning

inte är möjlig kan steroidsparande terapi som methotrexate eller IL-6-receptor-hämning adderas⁹. Den senare ska ej ges vid aktiv kolit utlöst av ICPi-behandling.

Myosit: Om CK är förhöjd minst tre gånger normalvärdet, gör uppehåll med ICPi och ge högdos prednisolon peroralt. Om mycket svåra symtom, rekommenderas metylprednisolon i intravenös bolusdos 500–1000 mg och eventuellt tillägg av behandling med plasmaferes eller IVIG, som kan ha effekt om det finns myosit-specifika antikroppar. Kortisonsparande behandling som methotrexate, azathioprin, eller mykofenolat mofetil rekommenderas om inte dosen steroider går att trappa ner. IL6-hämning kan också övervägas vid svår myosit. Om myokardiellt engagemang, sätt ut ICPi permanent¹⁸. Om patienten inte haft svår myosit eller myokardit kan ICPi prövas igen förutsatt att patienten är fri från myosit-symtom och inte står på immunsupprimerande behandling.

Myokardit: ICPi-behandling sätts ut permanent. Metylprednisolon 500-1000 mg iv ges dagligen under 3 dagar. Om troponin I halveras eller normaliseras och patienten inte har hjärtsvikt eller ventrikulära arytmier, ges högdos prednisolon peroralt med nedtrappning 10 mg/dag var vecka. Om patienten inte svarar tillräckligt på metylprednisolon iv ges tocilizumab eller mykofenolat mofetil. TNF-hämmare kan också användas men är kontraindicerad vid signifikant hjärtsvikt³⁹. I särskilda fall kan övervägas plasmaferes, IVIG, tocilizumab, abatacept, alemtuzumab (anti-CD52) eller anti-thymocytglobulin. Kombinationen abatacept med ruxolitinib, en JAK hämmare med potent anti-T-celleffekt som används mot graft vs host disease, har rapporterats vara effektiv vid svår, livshotande myokardit/myosit överlappssyndrom.

SRQ och diagnoskod

I SRQ (Svenskt reumatologiskt kvalitetsregister) finns en ICD-kod för "Immunologisk biverkan av checkpoint-hämmare" T88.8 (LO1XC). Diagnosen väljs under rubriken "Övriga sjukdomar" (Diagnoser). Biverkan anmäls till läkemedelsverket, t ex via SRQ modulen. Patienternas diagnoser bör kodas som tillstånd utlöst av läkemedel för att kunna sökas ut i journalsystem; Huvuddiagnos: T88.8 + Y57.9 + ATC-kod
Bidiagnos: Själva manifestationen t ex M33.2

Referenser

1. Ramos-Casals, M., *et al.* Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nature reviews. Disease primers* **6**, 38-38 (2020).
2. Cappelli, L.C., *et al.* Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* **76**, 43-50 (2017).
3. Cappelli, L.C., Gutierrez, A.K., Bingham, C.O., 3rd & Shah, A.A. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **69**, 1751-1763 (2017).
4. Braaten, T.J., *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis* **79**, 332-338 (2020).
5. Kostine, M., *et al.* Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* **77**, 393-398 (2018).

6. Calabrese, L.H., Calabrese, C. & Cappelli, L.C. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol* **14**, 569-579 (2018).
7. Reid, P., Liew, D.F., Akruwala, R., Bass, A.R. & Chan, K.K. Activated osteoarthritis following immune checkpoint inhibitor treatment: an observational study. *J Immunother Cancer* **9**(2021).
8. Ramos-Casals, M., *et al.* Sicca/Sjögren's syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International ImmunoCancer Registry (ICIR). *Clin Exp Rheumatol* **37 Suppl 118**, 114-122 (2019).
9. Calabrese, C., *et al.* Polymyalgia rheumatica-like syndrome from checkpoint inhibitor therapy: case series and systematic review of the literature. *RMD Open* **5**, e000906 (2019).
10. Schoenfeld, S.R., Aronow, M.E., Leaf, R.K., Dougan, M. & Reynolds, K.L. Diagnosis and Management of Rare Immune-Related Adverse Events. *Oncologist* **25**, 6-14 (2020).
11. Daxini, A., Cronin, K. & Sreih, A.G. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol* **37**, 2579-2584 (2018).
12. Manusow, J.S., Khoja, L., Pesin, N., Joshua, A.M. & Mandelcorn, E.D. Retinal vasculitis and ocular vitreous metastasis following complete response to PD-1 inhibition in a patient with metastatic cutaneous melanoma. *J Immunother Cancer* **2**, 41 (2014).
13. Minor, D.R., Bunker, S.R. & Doyle, J. Lymphocytic vasculitis of the uterus in a patient with melanoma receiving ipilimumab. *J Clin Oncol* **31**, e356 (2013).
14. Roger, A., *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) induced by immune checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis* **78**, e82 (2019).
15. Aldrich, J., *et al.* Inflammatory Myositis in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* **73**, 866-874 (2021).
16. Haddox, C.L., *et al.* Pembrolizumab induced bulbar myopathy and respiratory failure with necrotizing myositis of the diaphragm. *Ann Oncol* **28**, 673-675 (2017).
17. Moreira, A., *et al.* Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* **106**, 12-23 (2019).
18. Touat, M., *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* **91**, e985-e994 (2018).
19. Herrmann, J., *et al.* Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* **43**, 280-299 (2022).
20. Michot, J.M., *et al.* Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death-(ligand) 1. *Ann Rheum Dis* **78**, e67 (2019).
21. Barbosa, N.S., *et al.* Scleroderma Induced by Pembrolizumab: A Case Series. *Mayo Clin Proc* **92**, 1158-1163 (2017).
22. Gupta, S., *et al.* Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* **9**(2021).
23. Khoja, L., *et al.* Eosinophilic Fasciitis and Acute Encephalopathy Toxicity from Pembrolizumab Treatment of a Patient with Metastatic Melanoma. *Cancer Immunol Res* **4**, 175-178 (2016).
24. Tison, A., Garaud, S., Chiche, L., Cornec, D. & Kostine, M. Immune-checkpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* **18**, 641-656 (2022).
25. Tison, A., *et al.* Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* **71**, 2100-2111 (2019).
26. Haanen, J., *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **33**, 1217-1238 (2022).
27. Schneider, B.J., *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* **39**, 4073-4126 (2021).
28. Brahmer, J.R., *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* **9**(2021).

29. Kostine, M., *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* **80**, 36-48 (2021).
30. L, C. Rheumatologic complications of checkpoint inhibitor immunotherapy. (ed. CO, B.r.) (UpToDate, 2023).
31. Garant, A., *et al.* Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* **120**, 86-92 (2017).
32. Arbour, K.C., *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* **36**, 2872-2878 (2018).
33. Maslov, D.V., *et al.* Timing of steroid initiation and response rates to immune checkpoint inhibitors in metastatic cancer. *J Immunother Cancer* **9**(2021).
34. Bai, X., *et al.* Early Use of High-Dose Glucocorticoid for the Management of irAE Is Associated with Poorer Survival in Patients with Advanced Melanoma Treated with Anti-PD-1 Monotherapy. *Clin Cancer Res* **27**, 5993-6000 (2021).
35. Verheijden, R.J., *et al.* Association of Anti-TNF with Decreased Survival in Steroid Refractory Ipilimumab and Anti-PD1-Treated Patients in the Dutch Melanoma Treatment Registry. *Clin Cancer Res* **26**, 2268-2274 (2020).
36. Bass, A.R., *et al.* Comparative safety and effectiveness of TNF inhibitors, IL6 inhibitors and methotrexate for the treatment of immune checkpoint inhibitor-associated arthritis. *Ann Rheum Dis* **82**, 920-926 (2023).
37. Chen, A.Y., Wolchok, J.D. & Bass, A.R. TNF in the era of immune checkpoint inhibitors: friend or foe? *Nat Rev Rheumatol* **17**, 213-223 (2021).
38. Warner, B.M., *et al.* Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Oncologist* **24**, 1259-1269 (2019).
39. Liu, X., Wu, W., Fang, L., Liu, Y. & Chen, W. TNF- α Inhibitors and Other Biologic Agents for the Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *Front Immunol* **13**, 922782 (2022).