

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ

# 11<sup>ο</sup> ΚΡΗΤΟ-ΚΥΠΡΙΑΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ HILTON PARK | ΛΕΥΚΩΣΙΑ | ΚΥΠΡΟΣ

20 - 22 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2019



# Αυτοάνοσες εκδηλώσεις ανοσοθεραπείας καρκίνου: Update

Αργυρώ Ρέπα

Επιμελήτρια Β

Ρευματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ

Λευκωσία 21/9/2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

# Περιγραμμα

- Ποιες είναι οι ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία;
- Νεότερα δεδομένα
  - Κλινικές εκδηλώσεις
  - Συχνότητα
  - Θεραπεία
  - Ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος
- Συστάσεις EULAR για την διάγνωση και θεραπεία (EULAR 2019)

# Ανοσοθεραπεία

## Immune Checkpoint Inhibitors (ICI)

- Ενεργοποίηση της αυτοανοσίας
  - Μπλοκάρει τους αυτορυθμιστικούς μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος
  - ενεργοποίηση των T-κυττάρων
- Αποτελεσματική στην καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων
- Αύξηση της επιβίωσης σε ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου
- Αυτοάνοσες παρενέργειες

# Immune Checkpoint–Blocking Antibodies

Drug	Target
Ipilimumab	CTLA-4
Nivolumab	PD-1
Pembrolizumab	PD-1
Atezolizumab	PD-L1
Avelumab	PD-L1
Durvalumab	PD-L1

- CTLA4 : cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4
- PD-1: programmed cell death protein 1
- PD-L1: programmed cell death ligand 1

# Ενδείξεις ανοσοθεραπείας

Table 1 | FDA-approved checkpoint inhibitors for cancer immunotherapy

Therapeutic	Molecular target	Indication	Year of FDA approval <sup>110</sup>
Nivolumab	PD-1	Melanoma	2013
		NSCLC	2014
		Renal cell carcinoma	2015
		Hodgkin lymphoma	2016
		Head and neck cancer	2016
		Urothelial carcinoma	2017
		Hepatocellular carcinoma	2017
		Microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer	2017
Pembrolizumab	PD-1	Melanoma	2014
		NSCLC	2015
		Hodgkin lymphoma	2017
		Urothelial carcinoma	2017
		Head and neck cancer	2017
		PD-L1 <sup>+</sup> gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma	2017
		Microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient solid tumours	2017
Atezolizumab	PD-L1	Urothelial carcinoma	2016
		NSCLC	2016
Durvalumab	PD-L1	Urothelial carcinoma	2017
Avelumab	PD-L1	Merkel cell carcinoma	2017
		Urothelial carcinoma	2017
Ipilimumab	CTLA4	Melanoma	2011
		Melanoma in combination with nivolumab	2014

CTLA4, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1.

# Ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη χρήση ICI

- Φλεγμονώδη αρθρίτιδα
- Ρευματική πολυμυαλγία
- Μυοσίτιδα
- Sicca symptoms-ξηρότητα βλενογόνων
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- Ηωσινοφιλική περιτονιίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Αγγειίτιδα
  - ΚΝΣ
  - Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Νεφρίτιδα του λύκου
- Δερματικός λύκος

# Ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη χρήση ICI

- Mayo Clinic
  - Επίπτωση
  - Κλινικά χαρακτηριστικά
  - Θεραπεία
- **1293** ασθενείς έλαβαν ICI ( Ιανουάριο 2001- Μάρτιο 2018)
- **61** ασθενείς εμφάνισαν Ρευματολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη χρήση ICI (Rh-irAE)
- **Ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος:** 13 ασθενείς
  - Hashimoto's θυροειδίτιδα: 2
  - Ψωρίαση: 2 /PA: 2
  - Σύνδρομο Sjögren's : 1
  - ΙΦΝΕ: 1
  - ΓΚΑ: 1/GPA: 1
  - MCTD:1
  - Σαρκοείδωση: 1

# Anti-PD1/anti-PDL-1 : συχνότερη συσχέτιση με εμφάνιση Rh-irAE

Table 1. Demographic and oncologic data of patients with rheumatic irAEs

Characteristic	Rh-irAEs	ICI cohort
Patients	61	1293
Age, mean (SD)	62.6 (15.7)	61.3 (14.1)
Female	30 (49%)	521
Type of Malignancy		
Melanoma	35 (57%)	572
Lymphoma	6 (10%)	225
Pulmonary	8 (13%)	220
Renal	2 (3%)	60
Other	10 (16%)	216
Checkpoint inhibitor		
Ipilimumab	12 (20%)	256
Pembrolizumab	30 (49%)	719
Nivolumab	13 (21%)	356
Avelumab	1 (2%)	17
Atezolizumab	1 (2%)	58
Ipilimumab + Nivolumab	4 (7%)	52



# Ρευματικές εκδηλώσεις

	Αριθμός ασθενών	Overall prevalence	ICI διακοπή
Φλεγμονώδη αρθρίτιδα πολυαρθρίτιδα	34 / 22 (65%)	2%	3 (9%)
Μυοπάθεια μυοκαρδίτιδα	10 4	0,8%	9
Αγγειίτιδα (ιστορικό αγγειίτιδας)	4 (2)		1
PMR	4(1)		
Systemic sclerosis	3		1
Sicca	3		
Ra flare	2		
Sjogren	1		

# Θεραπεία

	Κορτικοστεροειδή	DMARDs	Θάνατος σχετιζόμενος με irAE
Φλεγμονώδη αρθρίτιδα	26 (76%)	5 (15%)	
Μυοπάθεια	10 (100%)		2
Αγγειίτιδα	3 (75%)	0	
PMR		3/4	
Systemic sclerosis	3 (100%)	3	
Sicca	0	0	
Ra flare	1 (50%)	1	
Sjogren	1 (100%)	1	

## •DMARDs:

- MTX, HCQ,MMF,AZA, κυκλοφωσφαμίδη

# Ρευματικές εκδηλώσεις

- **Έναρξη συμπτωμάτων:**
  - 4-8 εβδομάδες μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας
  - Μήνες αργότερα
- Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάστηκαν μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών
  - Μικρός αριθμός πέτυχε ύφεση ενώ συνέχιζε την ανοσοθεραπεία
- 6 από τους ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσου νόσηματος εμφάνισαν έξαρση
  - 1 με GPA χρειάστηκε νοσηλεία

# Φλεγμονώδη αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ICI

- VigiBase (WHO database)
- **86/36973** παρενέργειες από ICI
- Μέση ηλικία : 63 (40-90) ετών
- **Anti-PD-1 μονοθεραπεία**: 82,6%
- Συνδυασμό antiPD-1/PD-L1 και anti-CTLA-4: 10,5%
- RA: 68%
- Φλεγμονώδη αρθρίτιδα: 16%
- ΣΕΛ: 15%

# Φλεγμονώδη αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ICI

- Μέση διάρκεια ανοσοθεραπείας: **2,7 μήνες**
- **50%** τις πρώτες 4 εβδομάδες
- Θάνατος : **4,1%**
- Αυξημένη επίπτωση τα τελευταία 2 έτη- βελτίωση στη διάγνωση

# Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος σχετιζόμενος με ICI

- FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
- **4870** Ρευματολογικές εκδηλώσεις
  - **ΣΕΛ: 18**
  - Δερματικός λύκος: 8
  - Lupus like:2
  - Νεφρίτιδα:1
  - ΚΝΣ:1
- Anti-PD-1/PD-L1

# Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος σχετιζόμενος με ICI

- 1 θάνατος
- Καθυστερημένη εκδήλωση
  - Μέση έναρξη συμπτωμάτων από την έναρξη της ICI:  
**196 μέρες** (6 μήνες)
- Δεν σχετιζόταν με την εμφάνιση άλλων αυτοάνοσων εκδηλώσεων
- ICI να συμπεριληφθούν στα φάρμακα που σχετίζονται με Drug-induced lupus

# Sicca/Sjögren's syndrome

- **International ImmunoCancer Registry (ICIR)**
  - 18 χώρες /40 ειδικοί
- **29 ασθενείς**
  - Γυναίκες : 42%
  - Άνδρες : 58%
  - Μέση ηλικία διάγνωσης: 63,57 έτη ( εύρος 39-79)
- anti-PD-1/PD-L1 μονοθεραπεία: **77 %**
- Συνδυασμένη θεραπεία: **23%**
- **Anti-CTLA4 :0**



# Εργαστηριακά ευρήματα

15 ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία χείλους

Έπια χρόνια σιαλενίτιδα	8 (53%)
Focal lymphocytic sialadenitis	7 (47%)
Θετικά ANA	13/25 (52%)
SSA (+)/ SSB (+)	5/25 (20%) / 2/25 (8%)
RF	2/22 (9%)
Χαμηλό C3/C4	1/17 (6%)

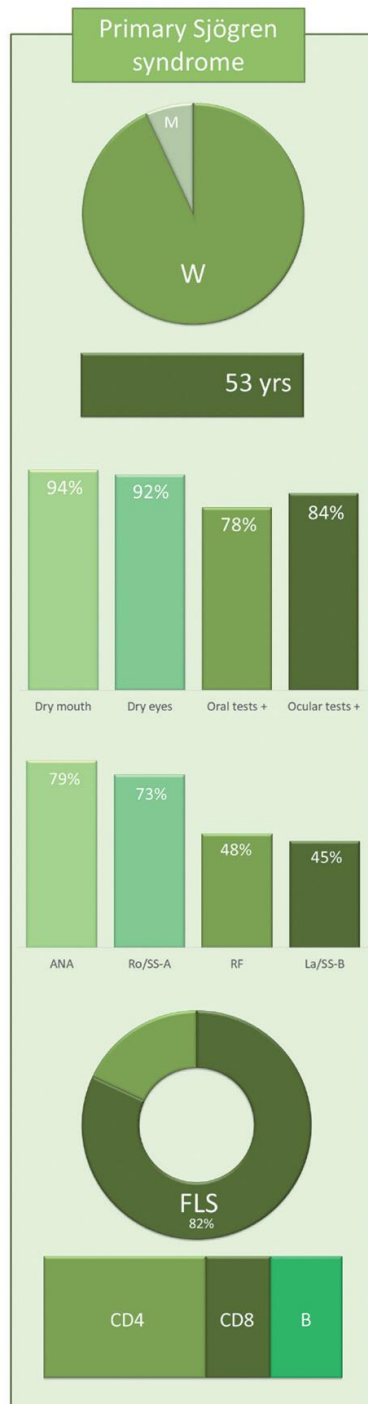
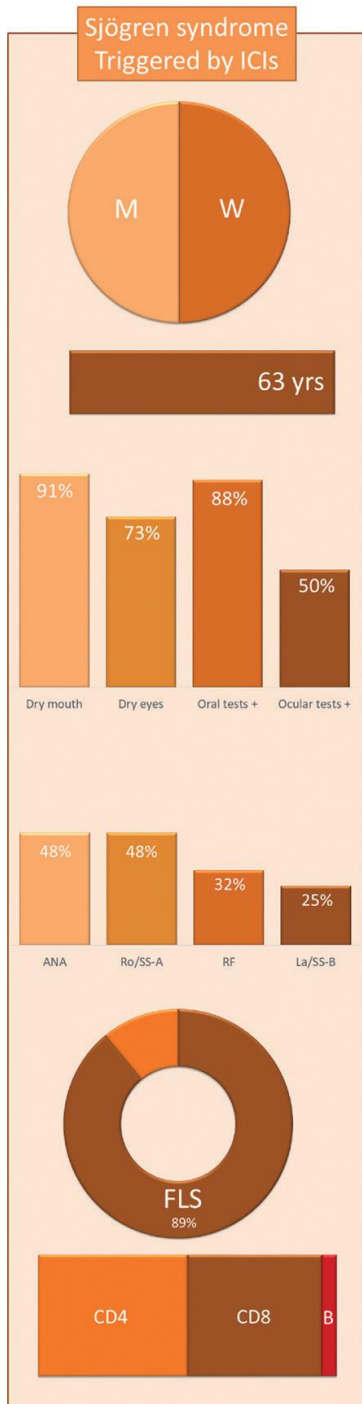
- Κριτήρια κατάταξης
  - 62% πληρούσαν κριτήρια
  - 50% λόγω βιοψίας θετικής με απουσία αντισωμάτων

# Θεραπεία

- **Sicca**
  - Τοπικά για έλεγχο ξηρότητας
  - 2 ασθενείς λάμβανε κορτικοστεροειδή
- **Συστηματική θεραπεία: 11 ασθενείς (42%)**
  - Κορτικοστεροειδή
  - HCQ : αρθρίτιδα
  - Ανοσοκαταστολή: μυοσίτιδα/ ηπατίτιδα
  - IVIG: μυοσίτιδα
  - Infliximab: εντεροκολίτιδα
  - TCZ: αρθρίτιδα
- 73% απάντησαν σε θεραπεία
- **Θάνατος:0**

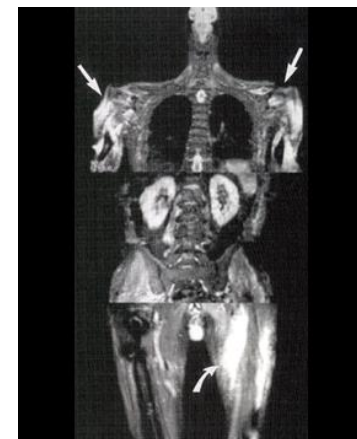
# Διαφορές με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren

- Μέση ηλικία διάγνωσης: 10 χρόνια μεγαλύτερη
- **50% άνδρες**
- Λιγότερη συχνότητα
  - sicca (υποκειμενικά και αντικειμενικά)
  - Αντισωμάτων
- Περισσότερη ανάγκη για ανοσοκαταστολή
  - 42%: κορτικοστεροειδή
  - 31% δευτερή/ τρίτη γραμμής θεραπεία για συστηματική προσβολή



# Μυοσίτιδα σχετιζόμενη με ICI

- Σπάνια εκδήλωση
  - Πολυμυοσίτιδα
  - Σπάνια δερματομυοσίτιδα
- Σοβαρή εκδήλωση
- Κορτικοστεροειδή και ανοσοκαταστολή για την θεραπεία
- Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζεται να διακόψουν την ICI
- **Μπορεί να συνυπάρχουν αντισώματα για μυασθένεια Gravis**



# Μυοσίτιδα/ μυοκαρδίτιδα

- Αναδρομική πολυκεντρική ανάλυση
- 10 ασθενείς
  - 9 λάμβαναν anti- PD1 /anti-PDL-1
  - 1 συνδυασμό με anti-CTLA4
- Χωρίς ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος/ χρήσης στατίνης
- 4 είχαν ήδη εμφανίσει άλλη αυτοάνοση εκδήλωση που σχετίζεται με ICI
  - Θυροειδίτιδα
  - Ηπατίτιδα
  - Παγκρεατίτιδα
  - Λεύκη

# Κλινικές εκδηλώσεις

Phenotypic features and pattern of muscle weakness, n (%)	
Myalgia	8/10 (80)
Limb-girdle weakness (upper and/or lower)	7/10 (70)
Dropped head	7/10 (70)
Ocular motor dysfunction and/or ptosis	7/10 (70)
Dysphonia	2/10 (20)
Dyspnea	2/10 (20)
Fatigability	2/10 (20)
Confirmed or possible myocarditis <sup>d</sup>	4/10 (40)

- Μέση ηλικία: 73 έτη (56-87)
- Έναρξη συμπτωμάτων τους πρώτους 2 μήνες με γρήγορη εξέλιξη των συμπτωμάτων

# Εργαστηριακός έλεγχος

**Table 2** Electrophysiologic and biological findings in patients with irMyositis (n = 10)

Electrodiagnostic studies, n (%)	
Abnormal test result	9/9 (100)
Electromyography suggestive of myopathic process <sup>a</sup>	9/9 (100)
Abnormal motor and/or sensory conduction	1/9 (11)
Decrement on repetitive stimulation	0/8 (0)
Laboratory tests	
Abnormal CK levels, n (%)	10/10 (100)
Median CK (range), U/L	2,668 (1,059–16,620)
Abnormal troponin T, n (%)	7/9 (78)
Abnormal AST/ALT, n (%)	10 (100)
Abnormal GGT, n (%)	1 (10) <sup>b</sup>
Positive anti-AChR antibodies, n (%)	0/7 (0)
Positive myositis-associated antibodies, n (%) <sup>c</sup>	0/7 (0)

- Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντική αύξηση της CK και παθολογικό ΗΜΓ

# Θεραπεία

- Διακοπή της ανοσοθεραπείας σε όλους τους ασθενείς με τη διάγνωση της μυοσίτιδας
- Κορτικοστεροειδή
  - 9 ασθενείς
  - 5 ασθενείς έλαβαν ιν ώσεις
- IVIG/ πλασμαφαίρεση
  - 3 ασθενείς
- Όλοι βελτιώθηκαν
- Απάντηση του όγκου
  - Μερική απάντηση : 2
  - Σταθεροποίηση νόσου: 1
  - Πρόοδο νόσου : 1



Review

Rheumatic immune related adverse events in patients treated with checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer



Gian Domenico Sebastiani<sup>a</sup>, Chiara Scirocco<sup>a,\*</sup>, Mauro Galeazzi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera San Camillo – Forlanini, Rome, Italy  
<sup>b</sup> Rheumatology Institute, University of Siena, Italy

- 1) Μπορεί η ανοσοθεραπεία να προκαλέσει εμφάνιση αυτοάνοσων εκδηλώσεων σε ασθενείς χωρίς ιστορικό;
- 2) Μπορεί η ανοσοθεραπεία να προκαλέσει την εμφάνιση ρευματολογικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ήδη αυτοάνοσο νόσημα;
- 3) Πως θεραπεύουμε τους ασθενείς που εμφανίζουν ρευματολογικές εκδηλώσεις; Χρειάζεται να διακοπεί η ανοσοθεραπεία;
- 4) Υπάρχουν προγνωστικοί δείκτες για την εμφάνιση αυτοάνοσων εκδηλώσεων σε ασθενείς που αρχίζουν ανοσοθεραπεία;

# Μπορεί η ανοσοθεραπεία να προκαλέσει εμφάνιση αυτοάνοσων εκδηλώσεων σε ασθενείς χωρίς ιστορικό;

- **Επιπολασμός: 1-43%**
- Σπάνιες οι σοβαρές εκδηλώσεις
- Έναρξη από εβδομάδες έως μήνες
- Μυαλγίες : 20%
- Αρθρίτιδα/ ΡΑ
- Μυοσίτιδα
- PMR
- sicca symptoms, Sjogren's syndrome
- Σπάνια
  - Αγγειίτιδα/ νεφρίτιδα

# Μπορεί η ανοσοθεραπεία να προκαλέσει την εμφάνιση ρευματολογικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ήδη αυτοάνοσο νόσημα;

- **40-50%**: έξαρση του υποκείμενου νοσήματος
- Εμφάνιση συνήθως τους **πρώτους μήνες** μετά την έναρξη της αγωγής αλλά μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας
- Συχνότερη η υποτροπή της **ψωρίασης**
  - ΡΑ, ΨΑ, ΣΕΛ, αγγειίτιδα, σκληρόδερμα, ΑΣ, μυοσίτιδα, Σαρκοείδωση, Sjogren
- Περισσότερες υποτροπές σε ασθενείς με **ρευματολογικά νοσήματα** σε σχέση με ασθενείς με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα

## **Μπορεί η ανοσοθεραπεία να προκαλέσει την εμφάνιση ρευματολογικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ήδη αυτοάνοσο νόσημα;**

- Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε ασθενείς με **ενεργό νόσημα σε σχέση με αυτούς σε ύφεση**
- Λιγότερα συμβάματα σε ασθενείς που **λαμβάνανε ανοσοκαταστολή** στην έναρξη της θεραπείας
- Η υποτροπή του ρευματολογικού νοσήματος συνήθως είναι ήπια και ανταποκρίνεται στην θεραπεία (κορτικοστεροειδή DMARDs)
- **Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ήταν απαραίτητη η διακοπή της ανοσοθεραπείας**

## **Μπορεί η ανοσοθεραπεία να προκαλέσει την εμφάνιση ρευματολογικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ήδη αυτοάνοσο νόσημα;**

- Υπάρχουν στοιχεία ότι ασθενείς που χρειάζονται αυξημένες δόσεις κορτικοστεροειδών για να ελέγξουν το νόσημα τους δεν απαντούν καλά σε ανοσοθεραπεία
  - ασθενείς σε ύφεση ή σε ασθενείς που χρειάζονται δόση κορτικοστεροειδών <10 mg / ημέρα

*Menzies et al Ann Onc 2017*

- **Δεν είναι αντένδειξη ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος για χορήγηση ανοσοθεραπείας**
  - life-threatening cancer
  - Σχέση κινδύνου/ οφέλους

*Sebastiani GD et al. Autoimmun Rev. 2019 Aug*

# Πως θεραπεύουμε τους ασθενείς που εμφανίζουν ρευματολογικές εκδηλώσεις; Χρειάζεται να διακοπεί η ανοσοθεραπεία;

- **Δεν υπάρχουν οδηγίες** για τη θεραπεία των ρευματικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία
  - ΜΣΑΦ
  - Κορτικοστεροειδή
  - DMARDs
- Στις περισσότερες περιπτώσεις **δεν είναι απαραίτητη η διακοπή της ανοσοθεραπείας**
- Χρειάζεται προσοχή στις παρενέργειες της ανοσοκαταστολής ( λοιμώξεις, οστεοπόρωση, γλαύκωμα)

# Υπάρχουν προγνωστικοί δείκτες για την εμφάνιση αυτοάνοσων εκδηλώσεων σε ασθενείς που αρχίζουν ανοσοθεραπεία;

- Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα
- Παρουσία αντισωμάτων
  - Όχι πάντα
- Ενεργότητα νόσου

**Συστάσεις της EULAR για την διάγνωση και  
θεραπεία των ρευματικών εκδηλώσεων που  
σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία**

**EULAR 2019**



# Βασικές αρχές

- **Συνεργασία** ασθενών , ογκολόγων ρευματολόγων
  - Θεραπεία
- **Ο ρόλος του ρευματολόγου**
  - Συνδράμει τον ογκολόγο στη διάγνωση και την θεραπεία με στόχο να μη χάσει ο ασθενής το θεραπευτικό αποτέλεσμα

# Συστάσεις

- 1)** Οι ρευματολόγοι να μπορούν να αναγνωρίζουν το εύρος των αυτοάνοσων εκδηλώσεων, λαμβάνοντας υπόψη ότι δεν πληρούν τα κλασικά κριτήρια ταξινόμησης/διάγνωσης
- 2)** Οι ογκολόγοι θα πρέπει να παρακινηθούν να ζητούν ρευματολογική εκτίμηση σε ασθενείς με μυοσκελετικά συμπτώματα και οι ρευματολόγοι να διευκολύνουν την εκτίμηση αυτών των ασθενών
- 3)** Αποκλεισμός μεταστάσεων, παρανεοπλασματικών εκδηλώσεων και υποκείμενου ρευματικού νοσήματος
  - Ιστορικό, κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο, βιοψία όπου χρειάζεται

# Συστάσεις

## 4) Κορτικοστεροειδή

- Τοπική/ συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών ανάλογα με την εκδήλωση και τη βαρύτητα.
- Μείωση στη χαμηλότερη δυνατή δόση για τον έλεγχο των συμπτωμάτων

## 5) csDMARDs

- Μη ανταπόκριση σε στεροειδή
- Ανάγκη για corticosteroid sparing

## 6) bDMARDs

- Σε ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις που δεν ανταποκρίνονται σε csDMARDs
- Anti-TNF/ anti-IL6: προτιμητέα για την αρθρίτιδα

# Συστάσεις

7) Η απόφαση για **διακοπή ή συνέχιση** της ανοσοθεραπείας εξαρτάται από :

- **Βαρύτητα** των αυτοάνοσων εκδηλώσεων
- Την απαιτούμενη **ανοσοκατασταλτική** θεραπεία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων
- Την απάντηση του καρκίνου στην ανοσοθεραπεία και τη διάρκεια θεραπείας
- Το θεραπευτικό προγραμματισμό για την κακοήθεια
- **Τη γνώμη του ασθενούς**

# Συστάσεις

## 8) Μυοσίτιδα

- Σοβαρή εκδήλωση
- Πιθανά διακοπή ανοσοθεραπείας
- Σε επικίνδυνες για τη ζωή εκδηλώσεις (δυσφαγία, δυσαρθρία, δυσφωνία, δύσπνοια, μυοκαρδίτιδα) η θεραπεία περιλαμβάνει υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοστεροειδών, IVIG, με/χωρίς π्लाσμαφαιρέσεις

# Συστάσεις

## 9) Ιστορικό ρευματολογικού νοσήματος

- Δεν είναι αντένδειξη για ανοσοθεραπεία
- Η ανοσοκαταστολή για τον έλεγχο του νοσήματος να διατηρείται στη χαμηλότερη δυνατή δοσολογία ( πρεδνιζολόνη < 10 mg/day ).
- Υπάρχει ο κίνδυνος για υποτροπή του υποκείμενου ρευματολογικού νοσήματος που μπορεί να χρειαστεί κορτικοστεροειδή /DMARDs

**10) Δεν συστήνεται έλεγχος** με αυτοαντισώματα πριν την έναρξη της ανοσοθεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων θα πρέπει να γίνει ρευματολογική εκτίμηση

# Αναπάντητα ερωτήματα

- Ποια είναι η παθογένεια των irAEs;
- Ποιοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν irAEs;
- Το ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας;
- Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή και DMARDs επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ανοσοθεραπείας;

