

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V05200406

Neurologiske bivirkninger af cancerimmunoterapi med checkpointinhibitorer

Christian Stenør^{1, 3}, Eva Ellebæk^{2, 4}, Sahla El Mahdaoui¹ & Inge Marie Svane^{2, 3, 4}

1) Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Herlev Hospital, 2) Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital, 3) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 4) Nationalt Center for Cancer Immun Terapi, Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V05200406

HOVEDBUDSKABER

- Hjørnestenen i behandlingen af neurologiske immunrelaterede bivirkninger (nirAE) er kortikosteroider og pausering/stop af checkpointinhibitorer. Ved alvorlige irAE anbefales minimum 4-6 ugers udtrapning under nøje observation af tilstanden.
- Ved de sværeste nirAE vil der ofte være indikation for samtidig behandling med f.eks. plasmaferese og andre kraftige immunsupprimerende lægemidler.
- Det er vigtigt at udelukke andre årsager, såsom cancerprogression og infektion, til patienternes tilstand.

Cancerimmunoterapi i form af checkpointinhibitorer (CPI) har revolutioneret behandlingen af mange forskellige cancertyper med en betydelig forbedring af kræftoverlevelsen til følge. Med CPI ses dog også en helt anden type bivirkninger end med de klassiske kemoterapeutika (KT), disse benævnes immunrelaterede bivirkninger (irAE). Kendskab til neurologiske irAE (nirAE) er vigtig, da de kan være alvorlige og medføre betydelig morbiditet eller mortalitet, hvis de ikke opdages og behandles korrekt. Da brugen af CPI er i hastig vækst pga. godkendelse til behandling af et stigende antal kræftformer og behandlingsregimer (**Tabel 1**), vil antallet af patienter med neurologiske bivirkninger af CPI med al sandsynlighed vokse markant de kommende år.

TABEL 1 Oversigt over godkendte checkpointinhibitorer og deres indikationer i Danmark [1-3].

Diagnose	Inhibitor	Indikation
Melanom	Nivolumab	Adjuverende Metastatisk: Monoterapi Kombination med ipilimumab, PD-L1 < 1%
	Pembrolizumab	Adjuverende Metastatisk: monoterapi
	Ipilimumab	Metastatisk: Monoterapi Kombination med nivolumab, PD-L1 < 1%
Nyrecancer	Nivolumab	Metastatisk: Monoterapi, 2.-3. linje Kombination med ipilimumab, 1.-linje, intermediær/dårlig prognosegruppe
	Ipilimumab	Metastatisk: kombination med nivolumab, 1.-linje, intermediær/dårlig prognosegruppe
Urotelialt karcinom	Atezolizumab	Metastatisk: monoterapi ^a
	Pembrolizumab	Metastatisk: monoterapi ^a
	Nivolumab	Metastatisk: monoterapi, 2.linje
Mammacancer, tripelnegativ	Atezolizumab	Metastatisk: kombination med nab-paclitaxel, 1.-linje, PD-L1 ≥ 1%
Lungecancer, ikkesmåcellet	Durvalumab	Stadium III, efter kurativt intenderet kemoradioterapi, PD-L1 ≥ 25%
	Pembrolizumab	Metastatisk: Monoterapi, PD-L1 ≥ 50%
		Kombination med kemoterapi, ikkeplanocellulært, PD-L1: < 50%]
	Atezolizumab	Metastatisk: Monoterapi, 2.-linje, PD-L1 ≥ 1%
	Monoterapi, 2.-linje, planocellulært, PD-L1 < 1%	
Nivolumab	Metastatisk: monoterapi, 2.-linje, planocellulært	
Hoved-hals-cancer	Pembrolizumab	Metastatisk: monoterapi, 2.-linje, PD-L1 ≥ 50%
	Nivolumab	Metastatisk: monoterapi, 2.-linje, PD-L1: [1-50%[
Kutant planocellulært karcinom	Cemiplimab	Lokalavanceret eller metastatisk: monoterapi
Klassisk Hodgkin-lymfom	Pembrolizumab	Metastatisk: monoterapi efter stamcelletransplantation og brentuximab vedotin
	Nivolumab	Metastatisk: monoterapi efter stamcelletransplantation og brentuximab vedotin

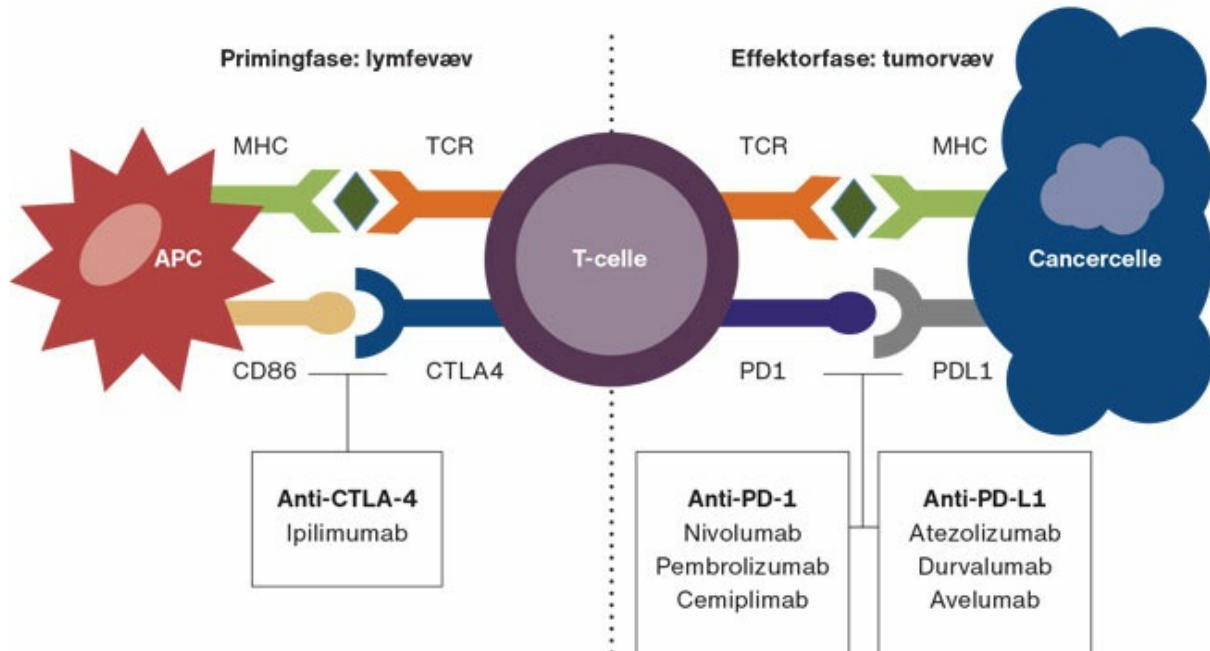
nab = nanoparticle albumin-bound; PD-L1 = programmeret celledød-protein-ligand-1.

a) Patienter i performancestatus 0-2 med PD-L1-ekspression > 5 % (atezolizumab)/kombineret positiv PD-L1-score > 10 (pembrolizumab), som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (1.-linje), eller patienter i performancestatus 0-1 med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi (2.-linje).

CHECKPOINTINHIBITORER

CPI er monoklonale antistoffer, der blokerer vigtige kontrolpunkter i det adaptive immunforsvar (**Figur 1**). Herved ophæves en bremse på immunforsvaret, og igangsættelse eller forstærkning af en allerede aktiveret immunologisk reaktion mod tumorcellerne muliggøres. For nuværende er to typer af CPI godkendt: anticytotoksisk T-lymfocytantigen-4 (anti-CTLA-4), som fjerner blokeringen i lymfeknuderne, så naive T-celler har lettere ved at blive aktiveret (primingfasen), og antiprogrammeret celledød protein-1/ligand-1 (anti-PD-1/PD-L1), som primært virker i det perifere væv, så allerede aktiverede T-celler ikke bremses i deres angreb på tumorvæv (effektorfasen).

FIGUR 1 Skematisk tegning, der viser den overordnede virkningsmekanisme for checkpointinhibitorer samt navnene på de enkelte præparater.



APC = antigenpræsenterende celle; CD = cluster of differentiation; CTLA = anticytotoksisk T-lymfocytantigen; L = ligand; MHC = major histocompatibility complex; PD = programmeret celledødsprotein; TCR = T-celle receptor.

Når patienter oplever irAE skyldes det, at immunforsvarets bremses fjernes, hvorved normalt væv også kan angribes i form af autoimmune reaktioner [4]. Ikke overraskende ses der ofte en forværring af kendte autoimmune sygdomme eller opblussen af latente autoimmune eller paraneoplastiske tilstande [5, 6]. Selvom virkning og bivirkninger traditionelt tilskrives frisætningen af autoreaktive T-celler, er mange af de irAE, som gennemgås nedenfor normalt B-cellemedierede sygdomme. I et studie med patienter, som havde malignt melanom og blev behandlet med kombinations-CPI korrelerede svære irAE kun med ændringer i B-celler, mens der ikke sås signifikante ændringer i T- og NK-celler og myeloide celler [7]. Mekanismen bag er ikke velundersøgt, men kan skyldes, at visse B-celler også udtrykker PD-1 og CTLA-4, og/eller skyldes en interaktion mellem regulatoriske T-celler og autoreaktive B-celler.

NEUROLOGISKE IMMUNRELATEREDE BIVIRKNINGER OG SPECIFIKKE MANIFESTATIONER

I det følgende vil vi primært fokusere på de sværeste irAE defineret som grad 3-5 [8]. Grad 3-4 påvirker typisk gangfunktion og basal daglig livsførelse, mens grad 5 er fatal.

Selvom der ofte ses overlappende syndromer, er det hensigtsmæssigt at inddele irAE i bivirkninger fra hhv. centralnervesystemet (CNS) og det perifere nervesystem (PNS). Den overordnede præsentation, udredning og behandling af svære irAE er anført i **Tabel 2** og **Tabel 3**. Til milde irAE grad 1 er det oftest nok at pausere CPI, og ved grad 2 tillægges 0,5-2 mg/kg prednisolon med årvågen udtrapning [9].

TABEL 2 Svære immunrelaterede bivirkninger i centralnervesystemet: grad 3-5.

Symptomer/udredningsplan	Aseptisk meningitis	Encefalitis	Myelitis	Cerebellitis
Symptomer og fund	Hovedpine, kvalme, fotofobi, ofte feber, evt. stroke-like episoder f.eks. anfald med ensidige føleforstyrrelser	Påvirket bevidsthed, konfusion, amnesi, krampor, evt. lammelser og feber Evt. Babinskis tåfænomen	Gangbesvær pga. kraftnedsættelse, urinretention, føleforstyrrelser i ben evt. arme, evt. rygsmerte, evt. sensorisk niveau ^a	Ataktisk gangbesvær med normal kraft, svimmelhed, dysartri, nystagmus
MR-skanning af cerebrum/columna totalis med kontrast, bekræft mistanke, udeluk metastaser og carcinomatose	T1 med kontrast og post-kontrast FLAIR: hhv. opladning af pachy- og/eller leptomeninges Suppler med hypofysesekvens ^b	FLAIR, evt. DWI: ofte højt signal fra parenkym f.eks. mesiale temporallapper T1 med kontrast: evt. opladning	T2/STIR: ofte højt signal longitudinalt centromedullært, evt. med kontrastopladdning på T1	Ofte normal f.eks. anti-Yo paraneoplastisk cerebellar degeneration
Blodprøver	Rutine ^c , IgM-RF-, anti-CCP-, ANA-, ANCA-, IgG4-niveauer, paraneoplastisk pakke Morgenkortisolniveau ^d	Rutine ^c , ANA-, ANCA-niveauer, paraneoplastisk pakke Overvej primær og sekundær autoimmun encefalitis-pakke	Rutine ^e , B ₁₂ -vitamin-, ANA-, ANCA-niveauer, paraneoplastisk pakke, anti-MOG, NMO-antistof	Rutine ^e , ANA-, ANCA-niveauer, paraneoplastisk pakke, E-vitamin, coliak, CA-125
CSV: viser typisk lymfocytær pleocytose og forhøjet proteinniveau	Rutine ^e , OCB, IgG-indeks, flowcytometri, cytologi Ved pleocytose: D+R og mikroskopi, HSV/IVZV/EBV/CMV/EV, evt. CXCL-13, NFL, syfilis, <i>Borrelia</i> , TBE, HEV, hiv, HHV6-7, evt. TBE- og HEV-IgM fra blod Overvej primær og sekundær autoimmun encefalitis-pakke, overvej paraneoplastiske prøver fra CSV specielt anti-GAD65			
Øvrige us.	Eeg hvis anfaldssuspekt	Eeg obs. status epilepticus Ved infarkter på MR-skanning af cerebrum: us. for vaskulitis	Blæreskanning Urodynamisk us. og UL-skanning af abdomen overvejes ved urinretention	Overvej thiamin og B-combin i.v.
Behandling ^e Hvis irAE bekræftes	1-1,5 mg/kg prednisolon p.o. i 1 uge med forsigtig nedtrapning Rituximab overvejes i særlige tilfælde Ved mistanke om encefalitis eller bakteriel meningitis startes behandling efter DSI-guidelines, indtil svar på mikrobiologiske us.	1 g methylprednisolon i.v. i 5 dage og PLEX: 5 x over 2 uger, eller evt. IVIG: 0,4 g/kg/dag i 5 dage Rituximab, cyclophosphamid eller natalizumab samt steroidbesparende lægemidler overvejes i særlige tilfælde Vigtigt med langsom og årvågen nedtrapning i kortikosteroider over ≥ 4-6 uger Daglig neurologisk vurdering anbefales		

ANA = antinukleære antistoffer; ANCA = antineutrofilocytcytoplasmaantistoffer; CA = cancerantigen; CCP = cyklisk citrullineret peptid; CMV = cytomegalovirus; CRP = C-reaktivt protein; CSV = cerebrospinalvæske; CXCL-13 = C-X-C motif chemokine ligand 13; D+R = dyrkning og resistensbestemmelse; DSI = Dansk Selskab for Infektionsmedicin; DWI = diffusion-weighted imaging; EBV = Epstein-Barr-virus; EV = enterovirus; FLAIR = fluid attenuation inversion recovery; GAD = glutamatdecarboxylase; GBS = Guillain-Barrés syndrom; HEV = hepatitis E-virus; HHV = humant herpes-virus; HSV = herpes simplex-virus; i.v. = intravenøs; Ig = immunglobulin; irAE = immunrelaterede bivirkninger; IVIG = intravenøst givet immunglobulin; LDH = laktatdehydrogenase; MOG = myelin-oligodendrocyt-glykoprotein; NFL = neurofilament; NMO = neuromyelitis optica; OCB = oligoklonale bånd; p.o. = per os; PLEX = plasmaferese; RF = rheumafaktor; SR = sænkingsreaktion; STIR = short tau inversion recovery; TBE = tick-borne encefalitis; TSH = thyroideastimulerende hormon; us. = undersøgelse; VZV = varicella-zoster-virus.

a) Kan have Babinskis tåfænomen, ved hurtig udvikling kan reflekser være svage og dermed ligne GBS.

b) Aseptisk meningitis kan have samme præsentation som hypofysitis.

c) Rutineblodprøver: rødt og hvidt blodbillede, LDH, levertal, nyretal, væsketal, CRP, SR, TSH; procalcitonin og gennemdyrkning overvejes hvis infektion mistænkes.

d) CSV-rutine: celletælling, protein, laktat og glukose-ratio.

e) Tilpasset efter [9, 10].

Centralnervesystemet

irAE grad 3-5 i CNS er relativt sjældne med en incidens på hhv. 0,46% opgjort fra randomiserede kliniske studier (RCT) og 0,51% fra WHO's bivirkningsdatabase, VigiBase [13, 14]. De kliniske data kommer primært fra kasuistikker med i alt 43 publicerede cases identificeret frem til juni 2019 [15]. Af disse havde 27 patienter encefalitis, og to havde hver hhv. cerebellitis, myelitis, aseptisk meningitis (AM) og posterior reversibel encefalopati-syndrom.

Encefalitis

I VigiBase fandtes 229 cases med encefalitis (0,47% af alle rapporterede irAE), heraf fire med encefalomyelitis efter behandling med CPI [14]. Mediantiden til symptomdebut var 67 dage efter første dosis CPI (spændvidde: 5-456 dage), og 39 patienter (19%) døde.

TABEL 3 Svære immunrelaterede bivirkninger i det perifere nervesystem: grad 3-5.

Symptomer/ udredningsplan	Neuropati, polyneuropati, polyradikulitis og Guillain-Barrés syndrom	Myasthenia gravis og myositis
Symptomer og fund	Progredierende føleforstyrrelser, kraftnedsættelser, gangbesvær, dobbeltsyn, perifer facialispærese, koordineringsbesvær Afsvækkede/fraværende DSR	Progredierende nedsat muskelkraft, dobbeltsyn, ptose, head drop, synke-/talebesvær, proksimale muskelsmerter ved myositis
Red flags	Lufthunger, talebesvær, head drop, hurtig progression, tælletest < 30 på 1 indånding eller FVC < 25-30 ml/kg, autonome symptomer	Lufthunger, talebesvær, head drop, brystmerter, hurtig progression, højt CK-niveau, højt eller stigende Tnl-niveau, tælletest < 30 på 1 indånding eller FVC < 25-30 ml/kg Infektion*
Paraklinik	Rutine ^b , B ₁₂ -vitamin-, HbA _{1c} -, ANA-, ANCA-, M-komponent-, IgG-, IgA- og IgM-niveauer, paraneoplastisk pakke, CK-niveau, ekg Evt. gangliosidantistoffer, MR-skanning af columna totalis ved tvivl f.eks. TM	Rutine ^b , SR-, CK-, myoglobin-, Tnl-, AChR-antistofniveauer, paraneoplastisk pakke: titin Røntgenundersøgelse/CT af thorax* Daglige ekg, CK- og Tnl-målinger ved myositis
CSV/muskelbiopsi	Ved GBS/polyradikulitis typisk højt niveau af CSV-protein og evt. lymfocytær pleocytose Udredning da som ved aseptisk meningitis	Normal CSV Overvej muskelbiopsi ved tvivl om diagnose
EMG/NLU	NLU: aksonal eller demyeliniserende Oftest kun forlængede F-waves ved GBS i første 1-2 uger	EMG/NLU med repetitiv stimulering, evt. jitteranalyse Tegn til myopati? NLU for at udelukke samtidig neuropati
Behandling ^c	PLEX: 5 x over 2 uger eller IVIG: 0,4 g/kg/dag i 5 dage samt prednisolon 2-4 mg/kg. 1 g metylprednisolon i.v. 3-5 dage ved progression Årvågen udtrækning af kortikosteroider	PLEX: 5 x over 2 uger samt prednisolon 1-1,5 mg/kg Pyridostigmin 60 mg x 4 p.o. ved udtrætning 1 g metylprednisolon i.v. 3-5 dage ved svær myositis Overvej opstart af steroidbesparende behandling Overflyt til kardiologisk eller intensiv hvis Tnl-niveau > 4 x øvre grænse

AChR = acetylkolinreceptor; ANA = antinukleære antistoffer; ANCA = antineutrofilocytoplasmaantistoffer; CK = kreatininkinase; CRP = C-reaktivt protein; CSV = cerebrospinalvæske; DSR = dybe senerereflekser; EMG = elektromyografi; FVC = forceret vitalkapacitet; GBS = Guillain-Barrés syndrom; HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin; i.v. = intravenøs; Ig = immunglobulin; IVIG = intravenøst givet immunglobulin; LDH = laktatdehydrogenase; MG = myasthenia gravis; NLU = nerveledningsundersøgelse; p.o. = per os; PLEX = plasmaferese; SR = sænkingsreaktion; TM = transvers myelitis; Tnl = troponin I; TSH = thyroideastimulerende hormon.

a) Myastenkrise udløses ofte af pneumoni, obs. lægemidler som kan forværre MG: betablokkere, aminoglykosider mfl.

b) Rutineblodprøver: rødt og hvidt blodbillede, LDH, levertal, nyretal, væsketal, CRP, SR, TSH; procalcitonin og gennemdyrkning overvejes hvis infektion mistænkes.

c) Tilpasset efter [9-12].

Typiske symptomer på nirAE-encefalitis er subakut bevidsthedspåvirkning, feber, adfærdændringer, amnesi, hovedpine, fokale udfald og epileptiske anfald [16]. Hos patienter med cancer vil mere almindelige årsager såsom metastaser, viral eller bakteriel meningoencefalitis primært skulle udelukkes, før man kan konkludere, at det drejer sig om en nirAE. I praksis vil man ofte påbegynde empirisk behandling med antibiotika og højdosisteroid, indtil der er svar på mikrobiologiske og cytologiske undersøgelser.

Det kliniske spektrum ved CPI-udløst encefalitis er bredt og synes at ligne de sporadiske autoimmune og paraneoplastiske encefalitter, fraset at udviklingen kan være hurtigere og hyppigere er fatal trods immunsupprimerende behandling [15]. Kun sjældent findes kendte autoimmun encefalitis-antistoffer [16]. Lidt hyppigere ses de klassiske paraneoplastiske neurologiske syndromer (PNS), specielt anti-Hu og anti-Ma2 [16-18]. De manifesterer sig typisk som limbiske encefalitter med primær affektion af de mediale temporallapper, men kan også ramme mere diffust eller selektivt f.eks. hjernestammen. Fænotypisk er der ikke sikker forskel på præsentationen af CPI-udløst PNS og klassisk cancerudløst PNS, og prognosen synes at være lige dårlig trods aggressiv immunsupprimerende behandling [16-18]. Natalizumab, et anti- α 4 integrin-monoklonalt antistof, som selektivt begrænser migrationen af lymfocytter til hjernen og bruges i behandlingen af multipel sklerose (MS), har i en kasuistik med CPI-udløst anti-Hu associeret limbisk encefalitis vist tegn på effekt [19]. I teorien vil det muliggøre fortsat antitumoreffekt af CPI-behandlingen perifert, mens CNS beskyttes.

Cerebellitis

Cerebellitis efter behandling med CPI er kun beskrevet i få kasuistikker. Præsentationen er ofte meget karakteristisk med tiltagende invaliderende gangbesvær, ekstremitetsataksi, dysartri og markant nystagmus.

MR-skanningsbillederne er oftest normale, og i cerebrospinalvæsken ses der let pleocytose. I modsætning til klassisk paraneoplastisk cerebellar degeneration (PCD, anti-Yo), der primært er associeret med gynækologiske cancere, er CPI-udløst cerebellitis primært beskrevet hos mænd, og prognosen ser bedre ud [20]. I takt med at CPI udbredes som behandling af gynækologiske cancere, må man forvente en stigende incidens af klassisk PCD.

Multipel sklerose

Der er kun få beskrivelser af CPI-induceret eller forværret MS. Data fra en amerikansk bivirkningsdatabaseopgørelse omfatter seks nye tilfælde af MS og otte tilfælde med forværring af MS [21]. Alle patienter havde hastig neurologisk sygdomsprogression, og to døde pga. nirAE. Kun halvdelen af de otte patienter, som man vidste havde MS, var i sygdomsmodificerende behandling, og ingen fik andenlinjebehandling. I opgørelsen fra VigiBase fandt man omvendt, at CPI var negativt korreleret med demyeliniserende sygdom, hvilket dog kan skyldes betydelig selektionsbias [14].

Transvers myelitis

Transvers myelitis (TM) er en tilstand, som man ofte har mistanke om, men kun sjældent finder hos CPI-behandlede patienter, der udvikler føleforstyrrelser, vandladningsbesvær, tunge ben og gangbesvær. Således er der kun publiceret få kasuistikker, og i større opgørelser om nirAE inkluderes TM ofte under encefalitis, så den reelle hyppighed og typiske præsentation kendes ikke [22]. I enkelte kasuistikker er der beskrevet longitudinelle ekstensive transverse myelitter, dvs. at betændelsesreaktionen har udbredt sig langs flere vertebrale segmenter [23]. Fænotypisk ligner de således antistofpositiv neuromyelitis optica spektrum-sygdom (NMOSD) og anti-myelin-oligodendrocyt-glykoprotein-associerede myelitter. NMOSD er beskrevet kasuistisk efter behandling med CPI [24]. Ligesom ved klassisk NMOSD ser det ud til, at behandling af CPI-associeret TM med kombineret højdosismedrol og plasmaferese er særlig effektivt [22, 23].

Aseptisk meningitis

I opgørelsen fra VigiBase fandtes 72 tilfælde med AM, eller 0,15% ud af alle indrapporterede irAE, men der findes kun ganske få kasuistikker. Der skelnes mellem inflammation af de tykke og tynde hjernehirner (hhv. pachymeningitis og leptomeningitis) og kombinationer heraf. Klinisk kan det være svært at sondre mellem AM og hypofysitis, da begge primært viser sig i form af hovedpine, og ikke sjældent findes de samtidigt hos den samme patient [22]. Pachymeningitter kan ses på T1-vægtede MR-sekvenser med kontrast, mens leptomeningitter oftest kun ses på MR-fluid attenuated inversion recovery-sekvenser efter kontrast. Den bedste undersøgelse er lumbalpunktur, hvorved der kan findes varierende grader af primært lymfocytær pleocytose [15]. Samtidig muliggøres cytologisk undersøgelse for meningel karcinomatose, som er den vigtigste differentialdiagnose. Oftest ses der eklatant effekt af moderate doser prednisolon.

Cerebral vaskulitis

Alt fra små til store blodkar kan rammes af cerebral vaskulitis (CV) enten som del af en systemisk vaskulitis eller sjældnere som en primær CNS-angitis [25]. Den typiske patient udvikler tiltagende encefalopati med fokale udfald, og billeddiagnostisk ses der ofte multiple infarkter med forskellig alder og/eller udbredte hvid substansforandringer. Definitiv diagnose kræver hjernebiopsi. I opgørelsen fra VigiBase fandtes 34 tilfælde med CV, heraf ca. to tredjedele pga. kæmpecellearteritis (GCA). Specielt GCA var stærkere associeret med brug af CPI end brug af andre lægemidler [26]. Af de samlede tilfælde med GCA var de fleste associerede med CV, hvilket er overraskende, da GCA normalt kun sjældent afficerer intrakranielle arterier. Lignende er fundet i systematiske casereviews [27]. Det er sandsynligt, at CPI-associeret GCA har en anden patofysiologi og fordeling end klassisk GCA. De fleste tilfælde responderer godt på steroid.

Det perifere nervesystem

Neuropatier

Neuropatier er blandt de hyppigste nirAE, men er relativt sjældent alvorlige. I metaanalysen af RCT fandtes en kumuleret incidens på 1,05% for grad 3-5 nirAE, hvilket er sjældnere end ved behandling med de klassiske KT [13]. Immunmedierede neuropatier såsom Guillain-Barrés syndrom (GBS) blev opgjort til 0,3%. Klinisk præsentation, forløb og elektrofysiologiske fund ligner klassisk GBS, men i modsætning hertil er der hos en del patienter let pleocytose, og oftest ses der effekt af kortikosteroider [15]. I en caseopgørelse af 15 patienter med CPI-udløst neuropati, heraf seks klassificeret som havende GBS, fandtes et dårligere outcome, hvis der ikke blev behandlet med steroid [11]. Lignende er fundet i en opgørelse fra to store centre i USA med i alt 19 tilfælde [28]. Kranielle, autonome og rent sensoriske neuropatier inkl. anti-Hu-paraneoplastisk sensorisk neuronopati ses også efter CPI [18, 22].

Myasthenia gravis-lignende neurologiske immunrelaterede bivirkninger og myositis

Myasthenia gravis (MG) er en sjælden, neuromuskulær sygdom, som er karakteriseret ved trættbar svaghed af specielt okulær, bulbær og proksimal ekstremitetsmuskulatur. I svære tilfælde trues respirationen. MG er sjældent rapporteret som irAE i RCT, med kun fire tilfælde svarende til 0,13% [13]. I opgørelsen fra VigiBase fandtes 228 rapporterede tilfælde svarende til 0,47% af alle irAE, og MG var den nirAE, der var stærkest associeret med CPI-behandling [14].

I en systematisk gennemgang af cases fandt *Safa et al* 65 patienter med CPI-udløst eller -forværret MG [12]. To tredjedele havde hhv. positive acetylkolinreceptorantistoffer og antistoffer mod stribet muskulatur (f.eks. titin). CPI-relateret MG eller forværring af kendt MG opstod hurtigt efter første dosis CPI med en mediantid på kun fire uger. Svær MG med respirationssvigt forekom hos 45%, og denne komplikation udvikledes efter en mediantid på kun syv dage fra symptomdebut. Fireogtyve patienter (38%) døde, heraf 15 (23%) pga. MG. Svær MG udvikles altså langt hurtigere og hyppigere end klassisk MG og er markant farligere [12]. En forklaring kan være, at CPI-associeret MG i modsætning til klassisk MG hyppigt ledsages af myositis med eller uden myokarditis, hvoraf sidstnævnte har en mortalitet på op til 50% [29]. Af de 65 patienter med MG fra *Safa et al's* studie vurderedes det, at 37% også havde myositis og 8% myokarditis. Det er med stor sandsynlighed underestimeret, eftersom 84% af de testede patienter havde forhøjet niveau af kreatininkinase, og 93% havde forhøjet troponinniveau, hvilket ikke ses ved klassisk MG [22]. Fem ud af syv af de muskelbiopterede patienter med CPI-relateret MG havde tegn til inflammatorisk myositis, men da forandringerne ofte er fokale, kan diagnosen overses trods biopsi [30].

De patienter, som fik intravenøst givet immunglobulin (IVIG) eller plasmaferese (PLEX) som førstelinjeterapi, havde et markant bedre outcome end dem, der fik steroider alene (95% mod 63% forbedring af MG-symptomer, $p = 0,011$) [12]. IVIG/PLEX hjalp ikke, hvis det blev givet efter kortikosteroider. Forfatterne anbefaler derfor, at PLEX/IVIG benyttes som førstelinjebehandling frem for steroid alene uanset sværhedsgraden af de initiale symptomer pga. den høje risiko for progression til svær MG.

DISKUSSION

Behandling med CPI er kommet for at blive. I takt med at behandlingen godkendes til et stigende antal cancerformer, vil forekomsten af irAE også vokse.

Da udviklingen af irAE i talrige studier ser ud til at korrelere med et bedre tumorrespons og dermed en bedre prognose, er det ekstra vigtigt, at vi bliver bedre til at behandle komplikationerne. Behandling af nirAE foregår bedst i et tæt samarbejde mellem onkologer og neurologer med erfaring og viden om behandling af nirAE. Særligt encefalitis og MG-lignende myositis kræver årvågenhed pga. den høje dødelighed. Vi tilråder, at man er forsigtig med at bruge traditionelle sygdomsbetegnelser som f.eks. MG og GBS om bivirkninger af CPI, da de

tilstande, der opstår, har egne karakteristika, ikke altid opfylder de diagnostiske kriterier for den specifikke sygdom og ofte skal behandles anderledes.

KORRESPONDANCE: *Christian Stenør*. E-mail: Stenoer@gmail.com

ANTAGET: 10. november 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 11. januar 2021

INTERESSEKONFLIKTER: Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Neurological adverse effects of cancer therapy with checkpoint inhibitors

Christian Stenør, Eva Ellebæk, Sahla El Mahdaoui & Inge Marie Svane

Ugeskr Læger 2021;183:V05200406

Treatment with checkpoint inhibitors has revolutionised the treatment of many different cancers with a significant improvement in cancer survival. However, a different type of adverse effects is seen compared to standard chemotherapy called immune-related adverse effects (irAE). In this review, we give recommendations on how to diagnose and treat the most common and severe neurologic irAE. We advise clinicians to be cautious to classify neurologic irAE as well-known nosologic entities, since their presentation, cause and treatment often is different.

LITTERATUR

1. Medicinrådet. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger> (27. november 2020)
2. Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin, RADS. <https://rads.dk/behandlingsvejledninger/kraeft> (27. november 2020)
3. Pro.medicin. <https://pro.medicin.dk/> (27. november 2020)
4. Kondrup M, Raunkilde L, Svane IM et al. Immunterapi er kræftbehandling med en helt ny bivirkningsprofil. *Ugeskr Læger* 2017;179:V05170365.
5. Manson G, Maria ATJ, Poizeau F et al. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. *J Immunother Cancer* 2019;71:337.
6. Boland P, Pavlick AC, Weber J et al. Immunotherapy to treat malignancy in patients with pre-existing autoimmunity. *J Immunother Cancer* 2020;8 2020;8:e000356.
7. Das R, Bar N, Ferreira M et al. Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade. *J Clin Invest* 2018;1;128:715-20.
8. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (27. maj 2020)
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-68.
10. Anderson D, Beecher G, Nathoo N et al. Proposed diagnostic and treatment paradigm for high-grade neurological complications of immune checkpoint inhibitors. *Neurooncol Pract* 2019;6:340-5.
11. Gu Y, Menzies AM, Long GV. Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy. *J Clin Neurosci* 2017;45:14-7.
12. Safa H, Johnson DH, Trinh VA et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019;7:319.

13. Xu M, Y Nie, Yang Y et al. Risk of neurological toxicities following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neurologist* 2019;24:75-83.
14. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* 2019;7:134.
15. Möhn N, Beutel G, Gutzmer R et al. Neurological immune related adverse events associated with nivolumab, ipilimumab, and pembrolizumab therapy-review of the literature and future outlook. *J Clin Med* 2019;8:1777.
16. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:535-48.
17. Vogrig A, Fouret M, Joubert B et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e604.
18. Raibagkar P, Ho D, Gunturu KS et al. Worsening of anti-Hu paraneoplastic neurological syndrome related to anti-PD-1 treatment: Case report and review of literature. *J Neuroimmunol* 2020;341:577184.
19. Hottinger AF, de Micheli R, Guidoet V et al. Natalizumab may control immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e439.
20. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Joubert B et al. Central nervous system complications associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:772-8.
21. Garcia CR, Jayswal R, Adams V et al. Multiple sclerosis outcomes after cancer immunotherapy. *Clin Transl Oncol* 2019;21:1336-42.
22. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:479-88.
23. Wilson R, Menassa DA, Davies A. Seronegative antibody-mediated neurology after immune checkpoint inhibitors. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;25:640-5.
24. Shimada T, Hoshino Y, Tsunemi T. Neuromyelitis optica spectrum disorder after treatment with pembrolizumab. *Mult Scler Relat Disord* 2020;37:101447.
25. Crout TM, Lennep DS, Kishore S et al. Systemic vasculitis associated with immune check point inhibition: analysis and review. *Curr Rheumatol Rep* 2019;21:28.
26. Salem JE, Manouchehri A, Moey M et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579-89.
27. Daxini A, Cronin D, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors—a systematic review. *Clin Rheumatol* 2018;37:2579-84.
28. Dubey D, David WS, Amato AA et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology* 2019;93:e1093–e1103.
29. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391:933.
30. Touat M, Maisonobe T, Knauss S et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018;91:e985–e994.