

---

# Nevrologiske komplikasjoner ved bruk av immunsjekkpunkthemmere

---

## KLINISK OVERSIKT

MAGNE SOLBERG NES

magne.solberg.nes@stolav.no

Nevrologisk avdeling

St. Olavs hospital

Forfatterbidrag: idé, utforming, litteratursøk, utarbeiding, revisjon av manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Magne Solberg Nes er spesialist i nevrologi og lege i spesialisering i klinisk nevrofysiologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ÅSMUND FLOBAK

Kreftklinikken

St. Olavs hospital

og

Institutt for klinisk og molekylær medisin

NTNU

og

Avdeling for bioteknologi og nanomedisin

SINTEF Industri

Forfatterbidrag: utforming, litteratursøk, utarbeiding, revisjon av manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Åsmund Flobak er ph.d., spesialist i onkologi, sivilingeniør i nanoteknologi, konstituert overlege, professor, gruppeleder og seniorforsker.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CHRISTIAN VEDELER

Nevrologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: idé, utforming, litteratursøk, utarbeiding, revisjon av manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Christian Vedeler er spesialist i nevrologi, overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

**Immunmediert toksisitet ved bruk av immunsjekkpunkthemmere er svært vanlig og kan ramme både det perifere og sentrale nervesystemet. Med bakgrunn i den potensielt høye alvorlighetsgraden stilles det særlig krav til årvåkenhet hos behandlende helsepersonell. Formålet med denne kliniske oversikten er å beskrive nevrotoksiske komplikasjoner ved bruk av immunsjekkpunkthemmere i kreftbehandling.**

---

## Bakgrunn

De siste 15 årene har immunsjekkpunkthemmere blitt tatt i bruk innen kreftbehandling. Siden ipilimumab fikk godkjenning av det amerikanske mat- og legemiddelverket (FDA) til bruk ved melanom i 2011, har det kommet flere legemidler, og indikasjonene for denne medikamentgruppen er utvidet (1). Hensikten med denne kliniske oversiktsartikkelen er å beskrive autoimmune nevrologiske komplikasjoner ved bruk av immunsjekkpunkthemmere. Kunnskapsgrunnlaget er egen tverrfaglig erfaring, publiserte retningslinjer samt et utvalg artikler.

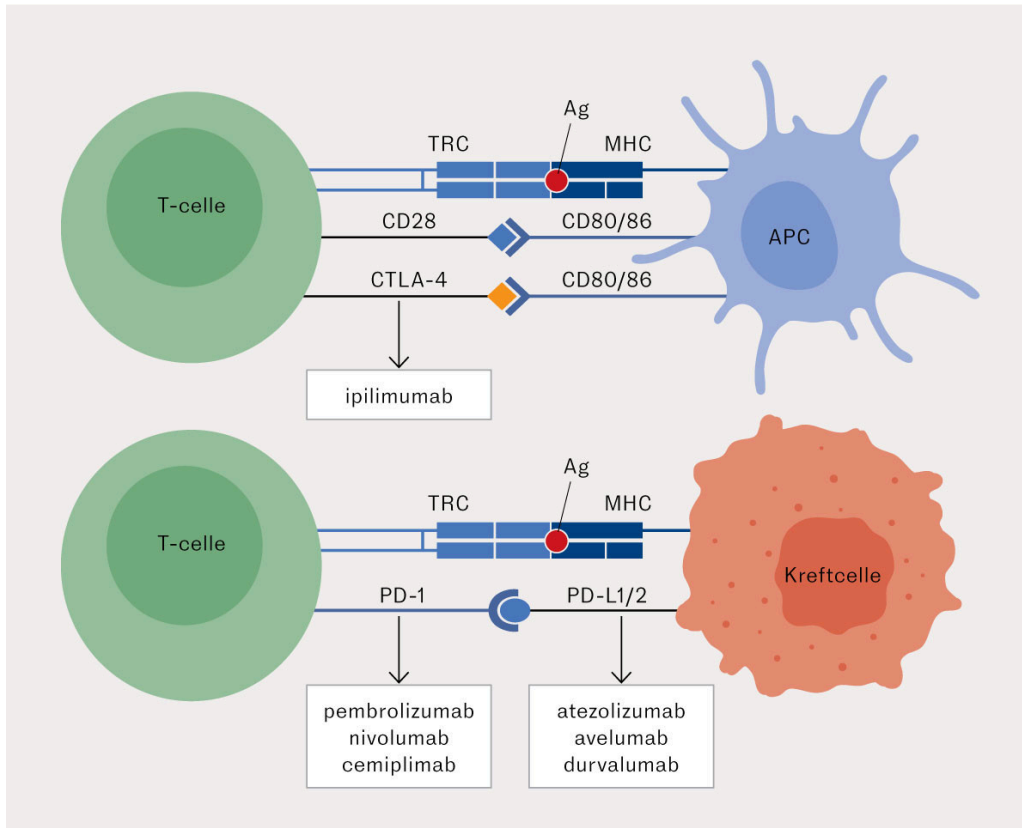
---

## Virkningsmekanisme

For at en T-celle skal kunne indusere celledød i tumorceller, må den først aktiveres. Aktiveringen skjer i lymfeknutene, hvor T-cellene presenteres for antigener fra tumor. T-cellene kommer deretter i kontakt med tumorcellene perifert, slik at de kan indusere apoptose. T-celleresponsen kan nedreguleres av immunsjekkpunktproteiner både i lymfeknutene, i form av cytotoksisk T-lymfocyt-assosiert antigen (CTLA-4), og uttrykt på kreftcellene, som ved programmert celledød-protein 1 og deres ligand (PD-1/PD-L1, LAG-3). Nedregulering sikrer selvtoleranse og forhindrer utilsiktet og overdrevet angrep

på eget vev. Tumorcellene kan utnytte disse mekanismene ved å oppregulere uttrykket av slike proteiner, noe som resulterer i redusert T-cellerespons mot tumor.

Immunsjekkpunkthemmere er monoklonale antistoffer som virker ved å binde seg til immunsjekkpunktreseptorene på T-cellene eller til deres ligander på tumorcellene (figur 1). Dette fører til en oppregulering av T-celleresponsen mot tumoren, noe som kan forlenge overlevelse hos pasienter til tross for fremskreden kreft (2). Ulike typer immunsjekkpunkthemmere kan benyttes, enten alene, i kombinasjon med hverandre eller med konvensjonell kjemoterapi (3).



**Figur 1** Sjekkpunkthemmere og deres ligander (1). Øverste celleinteraksjon viser aktivering av T-celle ved hjelp av antigenpresenterende celle (APC). Nederst sees interaksjon mellom aktivert T-celle og kreftcelle. Figuren viser eksempler på angrepspunkt for immunsjekkpunkthemmere.

En utfordring ved behandling med immunsjekkpunkthemmere er risikoen for tap av selvtoleranse. Dette forklares av autoreaktive cytotoksiske T-celler, produksjon av autoantistoffer og cytokiner (4).

Pasienter behandlet med immunsjekkpunkthemmere kan rammes av autoimmune komplikasjoner i varierende grad. Utslett, gastrointestinal inflammasjon, hepatitt, pneumonitt og hypothyreose er vanlige presentasjoner. De fleste som får monoterapi, opplever kun milde til moderate symptomer, mens kombinasjonsbehandling øker risikoen for et alvorlig symptombylle. Den høyeste forekomsten sees hos de som får kombinasjonsbehandling med CTLA-4-hemmere og PD-1/PD-L1-hemmere, hvor insidensen er > 95 % (5). Komplikasjonene oppstår gjerne innen uker til måneder etter oppstart av behandlingen, men den kan også oppstå både tidligere og senere – selv etter at behandlingen er avsluttet (6). Man risikerer også forverring av både premorbid

aktiv og inaktiv autoimmun sykdom ved sjekkpunkthemming. De fleste pasientene utvikler milde oppbluss, og de færreste har behov for å avbryte behandlingen (7). Tilsvarende kan man se forverring av paraneoplastiske tilstander (8).

---

## Nevrotoksiske komplikasjoner

Nevrotoksisitet rammer 1–5 % av pasientene som mottar immunsjekkpunkthemmere, hvor risikoen er avhengig av både den tilgrunnliggende kreftformen samt hvilken immunsjekkpunkthemmer som er gitt (9, 10).

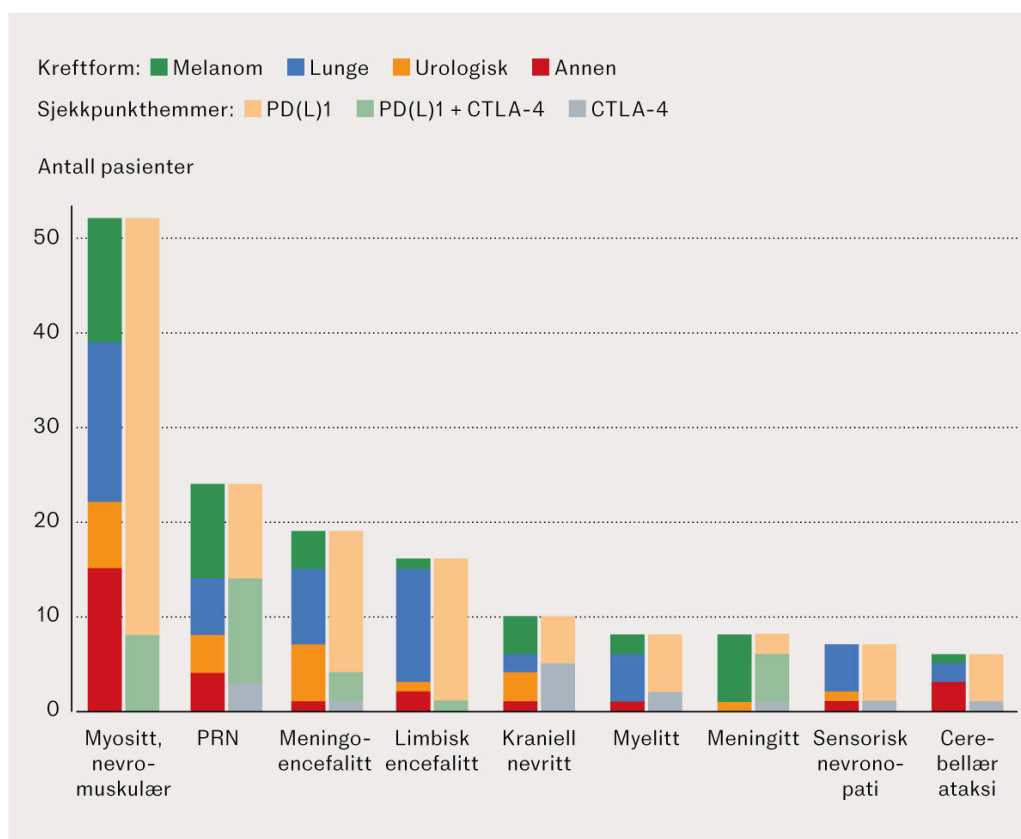
Diagnostikken baseres på tidsmessig sammenfall med pågående eller gjennomgått behandling med immunsjekkpunkthemmere, klinisk fenotype og funn fra supplerende undersøkelser. Symptombildet kan være uspesifikt, og det er viktig med lav terskel for tidlig kontakt med nevrologisk kompetanse for best mulig utredning og behandling. Differensialdiagnoser inkluderer progrediering av kreftsykdommen, infeksjoner, metabolske forstyrrelser, komplikasjoner og bivirkninger etter annen onkologisk behandling, som strålebehandling og konvensjonell kjemoterapi, samt bivirkninger fra andre legemidler. Det kan også oppstå systemiske komplikasjoner av immunsjekkpunkthemmere, som tyreoiditt og hypofysitt, som igjen kan gi nevrologiske symptomer. Sannsynliggjort toksisitet meldes til regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS).

Den europeiske onkologiforeningen (European Society for Medical Oncology, ESMO) har publisert anbefalinger for gradering, behandling og oppfølging av pasienter med blant annet nevrotoksisitet (11).

---

## Myositt

Myositt utgjør 35 % av de nevrotoksiske komplikasjonene, og sees hovedsakelig hos pasienter under behandling med PD(L)1-hemmer (figur 2) (10). Myalgi, proksimal parese, dobbeltsyn, dysartri, ptose og eventuelt respiratorisk påvirkning er vanlige presentasjoner (12). Kreatinkinase er forhøyet, og elektromyografi viser myopatiske funn. Det er viktig å tenke på myokarditt hos pasienter som utvikler symptomer med økende dyspné, ødemer og brystmerter. Spesielt når disse symptomene kommer sammen med symptomer på myositt. Mortalitet ved myositt er 20–25 % og skyldes i stor grad myokarditt (13).



**Figur 2** Klinisk fenotype korrelert til kreftform og type sjekkpunkthemmer. Modifisert fra Farina og kolleger (10). PRN: Polyradikuloneuropati

## Myastent syndrom

Tilstanden mistenkes ved fluktuerende proksimal parese, bulbære symptomer samt ptose og diplopi, med typisk forverring etter anstrengelse. Mange utvikler også kompliserende myositt. Myastent syndrom utgjør ca. 14 % av de neurologiske, nevrotoksiske komplikasjonene, og sees vanligst ved bruk av PD(L)1-hemmer (10, 14). Sammenliknet med klassisk myastenia gravis utvikler pasientene ofte raskere og mer uttalte symptomer (15). Diagnostikken bygger i stor grad på kliniske undersøkelser og anamnese siden undersøkelser av antistoffer og neurofysiologi oftere er normale enn ved myastenia gravis (16–18). Mortaliteten skyldes i vesentlig grad respirasjonssvikt og kompliserende myokarditt (19).

## Perifer nevropati

Tilstanden presenterer seg ofte som Guillain-Barrés syndrom med progredierende sensoriske og motoriske ekstremitetsutfall, ataksi og arefleksi. Hjernenervepareser kan oppstå både isolert og som ledd i Guillain-Barrés syndrom og rammer ofte n. facialis. Andre perifere nevropatier, som kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP), aksonale nevropatier, pleksopatier, vaskulitt-nevropatier og multippel mononeuropati, kan også forekomme. Totalt utgjør perifere nevropatier ca. 22 % av alle

nevrotoksiske komplikasjoner. Guillain-Barrés syndrom sees i hovedsak hos pasienter som enten er behandlet med PD(L)1-hemmere alene eller i kombinasjon med antistoffer rettet mot CTLA-4 (10). Spinalvæsken viser typisk økt totalprotein og varierende grad av pleocytose. Gangliosid-antistoffer som GM1, GM2 og GD1a kan påvises hos enkelte, og MR-undersøkelse kan vise kontrastopptak i nerverøtter (14).

---

## Meningitt og encefalitt

Både meningoencefalitt, limbisk encefalitt og myelitt opptrer nesten utelukkende hos pasienter behandlet med PD(L)1-hemmere (10, 20). Pasienter med meningitt presenterer symptomer som ved typisk aseptisk meningitt, i form av feber, kvalme, oppkast og hodepine. Spinalvæsken viser pleocytose og varierende grad av økt totalprotein. Prognosen regnes som god.

Encefalitt presenterer seg enten i form av en veldefinert fokal fenotype eller som ledd i meningoencefalitt med mer diffuse symptomer.

Fokale fenotyper er i de fleste tilfeller limbisk encefalitt, rhombencefalitt eller raskt progredierende cerebellær ataksi (21). De fleste pasientene behandles for lungekreft (10). Spinalvæsken viser pleocytose hos ca. 65 %, og MR undersøkelse viser signalavvik mesialt temporalt, i hjernestammen, cerebellært eller leptomeningealt hos ca. 52 %, med kontrastopptak hos et mindretall av pasientene. Paraneoplastiske antistoffer som anti-Hu, anti-Ma2 og anti-Yo sees hos 84 % og samsvarer med det kliniske bildet. Siden man hos enkelte pasienter også kunne påvise paraneoplastiske antistoffer før behandling med immunsjekkpunkthemmere, er det sannsynlig at disse medikamentene har forverret en paraneoplastisk tilstand (22, 23).

Ved generell meningoencefalitt sees ofte mer uspesifikke symptomer som forvirring, redusert bevissthet, afasi og epileptiske anfall, uten sterk assosiasjon til en spesifikk krefttype (10). Spinalvæsken er inflammatorisk med pleocytose hos alle, mens MR-funn sees kun hos ca. 33 %. Hos de fleste pasientene kan ikke paraneoplastiske antistoffer påvises (20).

---

## Behandling

For de fleste pasienter vil det være aktuelt å midlertidig eller permanent avbryte behandlingen med immunsjekkpunkthemmere (11). Ved mer alvorlige symptomer er det nødvendig med kortikosteroidbehandling, eventuelt også intravenøs immunoglobulin (IVIg), og/eller plasmaferese i tillegg til annen støttende behandling (24). Hemmere av tumornekrosefaktor og interleukiner har også vist effekt som forebyggende behandling mot oppbluss av allerede eksisterende autoimmun sykdom og som tilleggsbehandling ved nevrotoksisitet (6, 25).

Ved Guillain-Barrés syndrom og meningitt induisert av immunsjekkpunkthemmere er kortikosteroider primærbehandlingen (16). Rituksimab kan være et behandlingsalternativ ved generell meningoencefalitt, mens janus-kinasehemmere (JAK-hemmere) og CTLA-4-Ig har vist markant effekt ved alvorlig myositt som ikke responderer på kortikosteroider (26).

I hvilken grad immunsjekkpunkthemmere bør reintrodes hos pasienter hvor behandlingen har vært avbrutt, er omdiskutert og avhenger blant annet av nevrotoksisitetens alvorlighetsgrad. Siden det i utgangspunktet er lav risiko for ny nevrotoksisitet ved reintroduksjon (< ca. 20 %), kan det være aktuelt å vurdere reintroduksjon av immunsjekkpunkthemmere hos enkelte (27).

---

## Prognose

Prognosen ved nevrotoksisitet er svært variabel. Hos ca. 18 % av pasientene med nevrotoksiske komplikasjoner sees et fulminant forløp med død innen tre måneder. De kliniske fenotypene hos disse er vanligvis myokarditt og paraneoplastisk fokal encefalitt. Hos ca. 40 % av pasientene ser man et monofasisk forløp med god behandlingsrespons. Blant de øvrige sees enten stabile, kroniske følgeskader eller kronisk aktiv sykdom hvor det er behov for vedvarende immunsuppresjon (27).

Mortaliteten er høyere hos pasienter med kroniske nevrotoksiske komplikasjoner sammenliknet med pasienter som har et forbigående forløp. Dette er i vesentlig grad sekundært til kreftprogresjon. Hvorvidt dette skyldes seponering av immunsjekkpunkthemmere, bruk av immunsuppresjon eller andre faktorer er usikkert.

---

*Artikkelen er fagfelleurdert.*

---

## REFERENCES

1. Basudan AM. The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. Clin Pract 2022; 13: 22–40. [PubMed][CrossRef]
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711–23. [PubMed][CrossRef]
3. Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer. Int J Clin Oncol 2020; 25: 818–30. [PubMed][CrossRef]
4. Kubo T, Hirohashi Y, Tsukahara T et al. Immunopathological basis of immune-related adverse events induced by immune checkpoint blockade therapy. Immunol Med 2022; 45: 108–18. [PubMed][CrossRef]
5. Esfahani K, Meti N, Miller WH et al. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. CMAJ 2019; 191: E40–6. [PubMed][CrossRef]

6. Tison A, Garaud S, Chiche L et al. Immune-checkpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2022; 18: 641–56. [PubMed][CrossRef]
7. Wu C, Zhong L, Wu Q et al. The safety and efficacy of immune-checkpoint inhibitors in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases. *Immunotherapy* 2021; 13: 527–39. [PubMed][CrossRef]
8. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 535–48. [PubMed][CrossRef]
9. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19: 479–88. [PubMed][CrossRef]
10. Farina A, Birzu C, Elsensohn MH et al. Neurological outcomes in immune checkpoint inhibitor-related neurotoxicity. *Brain Commun* 2023; 5: fcad169. [PubMed][CrossRef]
11. Haanen J, Obeid M, Spain L et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33: 1217–38. [PubMed][CrossRef]
12. Aldrich J, Pundole X, Tummala S et al. Inflammatory Myositis in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 866–74. [PubMed][CrossRef]
13. Gulati G, Tjessem KH, Horndalsveen H et al. Sjekkpunkthemmerindusert myokarditt. *Tidsskr Nor Legeforen* 2022; 142. doi: 10.4045/tidsskr.21.0817. [PubMed][CrossRef]
14. Marini A, Bernardini A, Gigli GL et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology* 2021; 96: 754–66. [PubMed][CrossRef]
15. 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. [PubMed][CrossRef]
16. Psimaras D. Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitors. *Presse Med* 2018; 47: e253–9. [PubMed][CrossRef]
17. Huang YT, Chen YP, Lin WC et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis. *Front Neurol* 2020; 11: 634. [PubMed][CrossRef]
18. Masi G, Pham MC, Karatz T et al. Clinicoserological insights into patients with immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol* 2023; 10: 825–31. [PubMed][CrossRef]
19. Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular Complications of Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 63. [PubMed][CrossRef]

20. Farina A, Villagrán-García M, Fourier A et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in immune checkpoint inhibitor-related encephalitis: a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2024; 44: 101011. [PubMed][CrossRef]
21. Moss TT, Stavem K, Aandahl A et al. Case Report: Limbic encephalitis following treatment with durvalumab for small-cell lung cancer. *Front Immunol* 2023; 14: 1278761. [PubMed][CrossRef]
22. Buckley MW, Balaji Warner A, Brahmer J et al. Immune-related encephalitis after immune checkpoint inhibitor therapy. *Oncologist* 2025; 30: oyae186. [PubMed][CrossRef]
23. Velasco R, Villagrán M, Jové M et al. Encephalitis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *JAMA Neurol* 2021; 78: 864–73. [PubMed][CrossRef]
24. O'Hare M, Guidon AC. Peripheral nervous system immune-related adverse events due to checkpoint inhibition. *Nat Rev Neurol* 2024; 20: 509–25. [PubMed][CrossRef]
25. Kang JH, Bluestone JA, Young A. Predicting and Preventing Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity: Targeting Cytokines. *Trends Immunol* 2021; 42: 293–311. [PubMed][CrossRef]
26. Salem JE, Bretagne M, Abbar B et al. Abatacept/Ruxolitinib and Screening for Concomitant Respiratory Muscle Failure to Mitigate Fatality of Immune-Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Cancer Discov* 2023; 13: 1100–15. [PubMed][CrossRef]
27. Rossi S, Farina A, Malvaso A et al. Clinical Course of Neurologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: Focus on Chronic Toxicities. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2024; 11: e200314. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 21. august 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0600

Mottatt 14.11.2024, første revisjon innsendt 28.2.2025, godkjent 17.6.2025.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.